

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
25. Mai 2001 (25.05.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/35957 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/403,
C07D 209/88

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/11309

(22) Internationales Anmeldedatum:
15. November 2000 (15.11.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 55 190.1 16. November 1999 (16.11.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): SCHWARZ PHARMA AG [DE/DE]; Alfred-Nobel-
Strasse 10, 40789 Monheim (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MEESE, Claus
[DE/DE]; Kreuzbergerstrasse 50, 40789 Monheim (DE).

(74) Anwalt: ALBRECHT, Thomas; Kraus & Weisert,
Thomas-Wimmer-Ring 15, 80539 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- Mit internationalem Recherchenbericht.
- Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: STABLE SALTS OF NOVEL DERIVATIVES OF 3,3-DIPHENYLPROPYLAMINES

(54) Bezeichnung: STABILE SALZE NEUARTIGER DERIVATE VON 3,3-DIPHENYLPROPYLAMINEN

(57) Abstract: The invention relates to highly pure, crystalline, stable compounds of 3,3-diphenylpropylamine derivatives, in the form of their salts, a method for their production and highly pure, stable, intermediate products. The method is particularly characterized by regio- and chemo-selectivity and high yields and provides salts of phenolic monoesters of 3,3-diphenylpropylamines, which are particularly suitable for application in technical pharmaceutical formulations. Preferred compounds are *R*-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenyl isobutyrate hydrogenfumarate and *R*-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenyl isobutyrate hydrochloride hydrate. The method further provides essential, stable, crystalline intermediate products for the production of the above salts. A preferred intermediate product is *R*-(-)-3-(3-diisopropylaminophenylpropyl)-4-hydroxybenzoic acid methyl ester.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft hochreine, kristalline, stabile Verbindungen neuartiger Derivate von 3,3-Diphenylpropylaminen in Form ihrer Salze, Verfahren zu deren Herstellung sowie hochreine, stabile Zwischenprodukte. Insbesondere zeichnet sich das Verfahren durch Regio- und Chemo-selektivität sowie hohe Ausbeute aus. Es werden Salze phenolischer Monoester von 3,3-Diphenylpropylaminen zur Verfügung gestellt, die sich besonders gut zum Einsatz in pharmazeutisch-technischen Formulierungen eignen. Bevorzugte Verbindungen sind *R*-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester Hydrogenfumarat und *R*-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester Hydrochlorid Hydrat. Weiterhin werden stabile, kristalline verfahrenswesentliche Zwischenprodukte zum Erhalt der vorgenannten Salze zur Verfügung gestellt. Ein bevorzugtes Zwischenprodukt ist *R*-(-)-3-(3-Diisopropylamino-phenyl-propyl)-4-hydroxy-benzo-
säuremethylester.

WO 01/35957 A1

BESCHREIBUNGStabile Salze neuartiger Derivate von
3,3-Diphenylpropylaminen

5

Die vorliegende Erfindung betrifft hochreine, kristalline, stabile Verbindungen neuartiger Derivate von 3,3-Diphenylpropylaminen in Form ihrer Salze, Verfahren zu deren Herstellung sowie hochreine, stabile Zwischenprodukte.

10

Aus dem Dokument PCT/EP99/03212 sind neuartige Derivate von 3,3-Diphenylpropylaminen bekannt.

Sie sind wertvolle Prodrugs

15 Inkontinenz und anderen spas

bisher zur Verfügung stehende

Absorption der Wirkstoffe durch

deren ungünstigen Metabolismus

*71 n/4 a
pas d'ESR
dans le
dosier !!
...*

on Harndrang-

en Nachteil

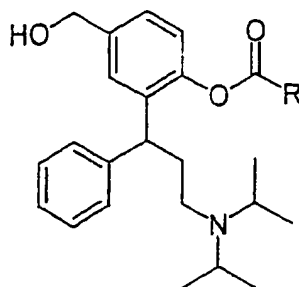
zu geringe

nen oder

20 Weiterhin zeichnen sich diese neuartigen Prodrugs durch verbesserte pharmakokinetische Eigenschaften im Vergleich zu Oxybutynin und Tolterodin aus.

Bevorzugte Verbindungen aus der Gruppe dieser neuartigen Derivate von 3,3-Diphenylpropylaminen sind Ester aliphatischer oder aromatischer Carbonsäuren mit der nachfolgend genannten allgemeinen Formel A

30



Formel A

-2-

in der R die Bedeutung von C₁-C₆-alkyl, C₃-C₁₀-cycloalkyl oder unsubstituiertem oder substituiertem Phenyl hat. Sie können in Form ihrer optischen Isomere, als Racematengemisch und in Form ihrer individuellen Enantiomere vorliegen.

5

Verbindungen der Struktur der Formel A besitzen allerdings eine geringe Wasserlöslichkeit. Diese verringert ihre orale Bioverfügbarkeit.

- 10 Schließlich neigen Monoester der Struktur, wie sie in Formel A wiedergegeben sind, zu intermolekularer Umesterung.

- Bei längerer Lagerung ist deshalb unter Gehaltsabnahme von Verbindungen der Struktur der allgemeinen Formel A eine Zunahme von Diester und freiem Diol feststellbar.
- 15

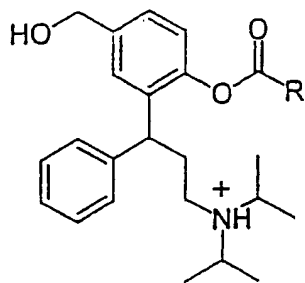
- Zwar lassen sich grundsätzlich Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel A erhalten, indem Lösungen der Verbindungen der Formel A (Basenteil) mit Lösungen von Säuren in jeweils geeigneten Lösungsmitteln vereinigt werden, jedoch erweisen sich die als Festkörper erhaltenen Salze als durchweg amorph und/oder hygroskopisch und sind auch aus den üblichen Lösungsmitteln nicht ohne weiteres kristallisierbar. Derartige Salze weisen eine zu geringe chemische Stabilität auf, um als wertvolle pharmazeutische Wirkstoffe galenisch verarbeitet werden zu können.
- 20
- 25

- Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß sich die vorgenannten Nachteile vermeiden lassen, wenn Verbindungen der Struktur der allgemeinen Formel A, nachdem sie unter spezieller Reaktionsführung dargestellt wurden, mit einer physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure der allgemeinen Formel H-X, in der ⁻X den jeweiligen Säurerest
- 30

-3-

bedeutet, zu ihrem jeweiligen Salz der allgemeinen Formel I umgesetzt werden.

5



Formel I

10

Es ist daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, hochreine, kristalline, stabile Verbindungen neuartiger Derivate von 3,3-Diphenylpropylaminen in Form ihrer Salze zur Verfügung zu stellen, die die erwähnten Nachteile vermeiden und sich besonders gut zum Einsatz in pharmazeutisch-technischen Formulierungen eignen und zu solchen verarbeiten lassen.

Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung derartiger hochreiner, kristalliner, stabiler Verbindungen in Form ihrer Salze sowie hochreine, kristalline, stabile Zwischenprodukte zur Verfügung zu stellen.

Schließlich ist es Aufgabe der Erfindung, ein Verfahren zur Herstellung der vorgenannten Verbindungen zur Verfügung zu stellen, mit dem die Verfahrensprodukte und die jeweiligen Zwischenprodukte chemo- und regioselektiv in hoher Ausbeute erhalten werden.

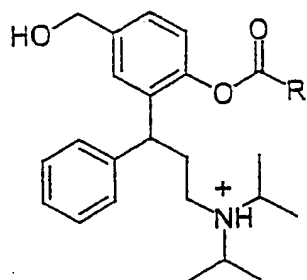
30

Diese Aufgabe wurde dadurch gelöst, daß hochreine, kristalline, stabile Verbindungen der 3,3-Diphenylpropylamine in Form

-4-

ihrer Salze der allgemeinen Formel I zur Verfügung gestellt werden,

5



Formel I

10

worin R für C₁-C₆-alkyl, C₃-C₁₀-cycloalkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl steht und X⁻ der Säurerest einer physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen
15 Säure ist.

Nach einer Ausführung der Erfindung können die Salze der allgemeinen Formel I den jeweiligen Säurerest X⁻ der nachfolgend genannten Säuren enthalten:

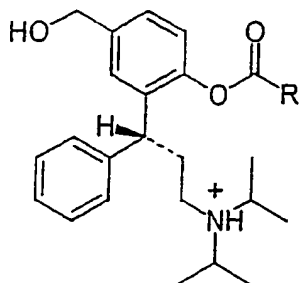
20

Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Essigsäure, Propionsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, DL-Äpfelsäure, L-(-)-Äpfelsäure, D-(+)-Äpfelsäure, DL-Weinsäure, L-(+)-Weinsäure, D-(-)-Weinsäure, Citronensäure, L-Asparaginsäure, L-(+)-Ascorbinsäure, D-(+)-Glucuronsäure, 2-Oxopropionsäure (Brenztraubensäure), Furan-2-carbonsäure (Brenzschleimsäure), Benzoesäure, 4-Hydroxybenzoesäure, Salicylsäure, Vanillinsäure, 4-Hydroxyzimtsäure, Gallussäure,
25 Hippursäure (N-Benzoyl-glycin), Acetursäure (N-Acetyl-glycin), Phloretinsäure (3-(4-Hydroxyphenyl)-propionsäure), Phthalsäure, Methansulphonsäure oder Orotsäure.

30

Nach einer weiteren Ausführungsform der Erfindung werden R-konfigurierte Verbindungen der allgemeinen Formel 2 zur Verfügung gestellt,

5



Formel 2

10

X⁻

worin R für C₁-C₆-alkyl, C₃-C₁₀-cycloalkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl steht und X⁻ der Säurerest einer
15 physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure ist.

Nach einer vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung können die Verbindungen in Form ihrer Salze der allgemeinen Formel 2
20 den jeweiligen Säurerest X⁻ der nachfolgend genannten Säuren enthalten:

Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Essigsäure, Propionsäure, Palmitinsäure,
25 Stearinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, DL-Äpfelsäure, L-(-)-Äpfelsäure, D-(+)-Äpfelsäure, DL-Weinsäure, L-(+)-Weinsäure, D-(-)-Weinsäure, Citronensäure, L-Asparaginsäure, L-(+)-Ascorbinsäure, D-(+)-Glucuronsäure, 2-Oxopropionsäure (Brenztraubensäure), Furan-2-carbonsäure
30 (Brenzschleimsäure), Benzoesäure, 4-Hydroxybenzoesäure, Salicylsäure, Vanillinsäure, 4-Hydroxyzimtsäure, Gallussäure, Hippursäure (N-Benzoyl-glycin), Acetursäure (N-Acetyl-glycin),

-6-

Phloretinsäure (3-(4-Hydroxyphenyl)-propionsäure), Phthalsäure, Methansulphonsäure oder der Orotsäure ist.

Bevorzugte Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind die
5 Salze

- R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester Hydrogenfumarat

10 und

- R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester Hydrochlorid Hydrat.

15 Weiterhin sind solche Verbindungen bevorzugt, worin R für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 4-(1-Cyclopropyl-methanoyloxy)-phenyl, 4-(1-Cyclobutyl-methanoyloxy)-phenyl, 4-(1-Cyclohexyl-methanoyloxy)-phenyl oder 4-(2,2-Dimethyl-propanoyloxy)-phenyl steht und X⁻ Chlorid bedeutet.

20

Bevorzugt sind insbesondere [(R)-3-(2-{1-[4-(1-Cyclopropyl-methanoyloxy)-phenyl]-methanoyloxy}-5-hydroxymethyl-phenyl)-3-phenylpropyl]-diisopropyl-ammoniumchlorid, [(R)-3-(2-{1-[4-(1-Cyclobutyl-methanoyloxy)-phenyl]-methanoyloxy}-5-hydroxymethyl-phenyl)-3-phenyl-propyl]-diisopropyl-ammoniumchlorid,
25 [(R)-3-(2-{1-[4-(1-Cyclohexyl-methanoyloxy)-phenyl]-methanoyloxy}-5-hydroxymethyl-phenyl)-3-phenyl-propyl]-diisopropyl-ammoniumchlorid, [(R)-3-(2-{1-[4-(2,2-Dimethyl-propanoyloxy)-phenyl]-methanoyloxy}-5-hydroxymethyl-phenyl)-3-phenyl-propyl]-diisopropyl-ammoniumchlorid, [(R)-3-[2-(1-Cyclopropyl-methanoyloxy)-5-hydroxymethyl-phenyl]-3-phenyl-propyl]-diisopropyl-ammoniumchlorid, [(R)-3-[2-(1-Cyclobutyl-methanoyloxy)-5-hydroxymethyl-phenyl]-3-phenyl-propyl]-diisopropyl-

30

-7-

ammoniumchlorid, ((R)-3-[2-(1-Cyclopentyl-methanoyloxy)-5-hydroxymethyl-phenyl]-3-phenyl-propyl)-diisopropyl-ammoniumchlorid, ((R)-3-[2-(1-Cyclohexyl-methanoyloxy)-5-hydroxymethyl-phenyl]-3-phenyl-propyl)-diisopropyl-ammoniumchlorid.

5

In den Verbindungen der vorliegenden Erfindung bedeutet der Ausdruck „alkyl“ vorzugsweise eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen. Besonders bevorzugt sind Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl und Hexyl. Der Ausdruck „Cycloalkyl“ bezeichnet zyklische Kohlenwasserstoffgruppen, die 3 bis 10 Kohlenstoffatome aufweisen, die auch geeignete Substituenten anstelle der Wasserstoffatome enthalten können.

15 Der Ausdruck „Phenyl“ bezeichnet eine -C₆H₅-Gruppe, die substituiert oder unsubstituiert sein kann. Geeignete Substituenten können beispielsweise Alkyl, Alkoxy, Halogen, Nitro und Amin sein. Der Ausdruck „Alkoxy“ hat, bezogen auf den Alkylteil, die gleiche Bedeutung, wie sie bereits oben für
20 „alkyl“ angegeben wurde. Geeignete Halogene sind Fluor-, Chlor-, Brom- und Iodatome.

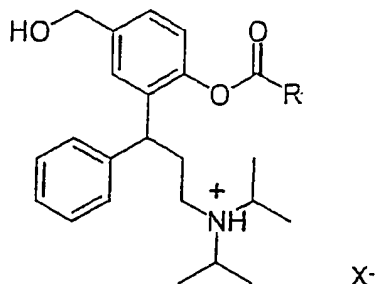
Die vorliegende Erfindung umfaßt auch Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie wertvoller Zwischenprodukte.
25

Das Verfahren zeichnet sich durch Chemo- und Regioselektivität sowie hohe Ausbeute aus.

30 Verbindungen der allgemeinen Formel I

-8-

5

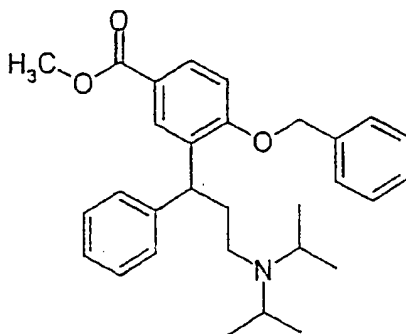


Formel I

10 worin R für C₁-C₆-alkyl, C₃-C₁₀-cycloalkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl steht und X⁻ der Säurerest einer physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure steht, werden hergestellt, indem

15 a) eine Verbindung der Formel III

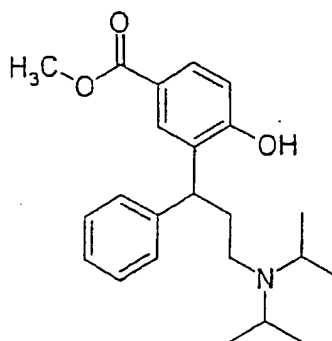
20



Formel III

25 mit einem Hydrierungsmittel zur Bildung einer Verbindung der Formel V

30

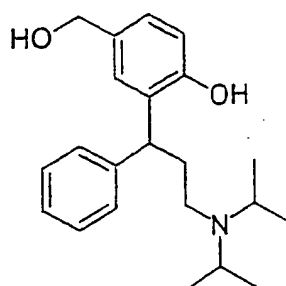


Formel V

-9-

gespalten wird, worauf

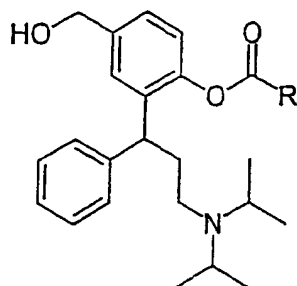
- b) die so erhaltene Verbindung der Formel V mit einem Reduktionsmittel umgesetzt wird, um eine Verbindung der Formel VI



Formel VI

zu ergeben, die

- c) mit einem Acylierungsmittel umgesetzt wird, um eine Verbindung der Formel A



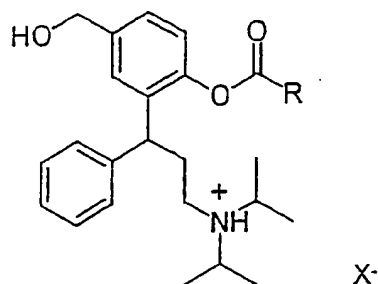
Formel A

zu erhalten, worin R die oben genannte Bedeutung hat, die

- d) mit einer physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure unter Bildung einer Verbindung der Formel I

-10-

5

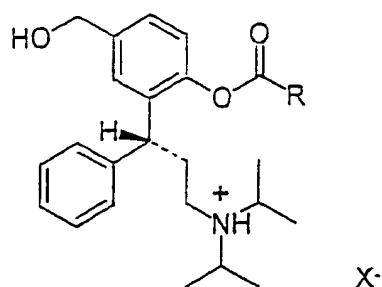


Formel I

- umgesetzt wird, worin R für C₁-C₆ alkyl, C₃-C₁₀ cycloalkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl steht und X⁻ für den Säurerest einer physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure steht.
- Verfahrensgemäß werden zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I die Säuren Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Essigsäure, Propionsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, DL-Äpfelsäure, L-(-)-Äpfelsäure, D-(+)-Äpfelsäure, DL-Weinsäure, L-(+)-Weinsäure, D-(-)-Weinsäure, Citronensäure, L-Asparaginsäure, L-(+)-Ascorbinsäure, D-(+)-Glucuronsäure, 2-Oxopropionsäure (Brenztraubensäure), Furan-2-carbonsäure (Brenzschleimsäure), Benzoesäure, 4-Hydroxybenzoesäure, Salicylsäure, Vanillinsäure, 4-Hydroxymzimtsäure, Gallussäure, Hippursäure (N-Benzoylglycin), Acetursäure (N-Acetylglycin), Phloretinsäure (3-(4-Hydroxyphenyl)-propionsäure), Phthalsäure, Methansulphonsäure oder Orotsäure verwendet.
- Nach einer vorteilhaften Weiterbildung der Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung von R-konfigurierten Verbindungen der allgemeinen Formel 2 beschrieben,

-11-

5

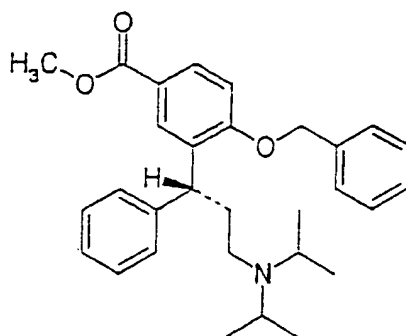


Formel 2

10 worin R für C₁-C₆ alkyl, C₃-C₁₀ cycloalkyl, substituiertes
 oder unsubstituiertes Phenyl steht und X⁻ für den Säurerest
 einer physiologisch verträglichen anorganischen oder
 organischen Säure steht, indem

15 a) eine Verbindung der Formel 3

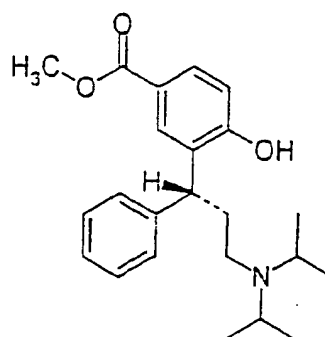
20



Formel 3

25 mit einem Hydrierungsmittel zur Bildung einer Verbindung
 der Formel 5

30

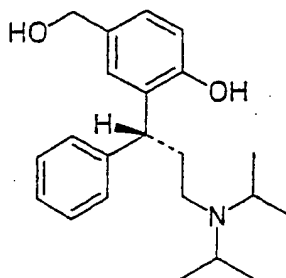


Formel 5

-12-

gespalten wird, worauf

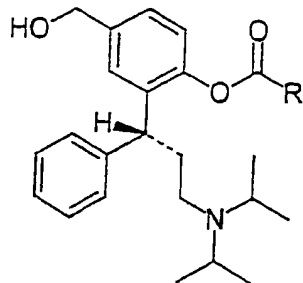
- b) die so erhaltene Verbindung der Formel 5 mit einem Reduktionsmittel umgesetzt wird, um eine Verbindung der Formel 6



Formel 6

zu ergeben, die

- c) mit einem Acylierungsmittel umgesetzt wird, um eine Verbindung der Formel 1



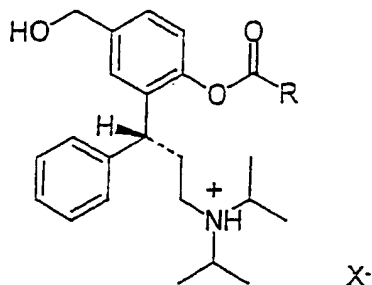
Formel 1

zu erhalten, worin R die oben genannte Bedeutung hat, die

- d) mit einer physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure unter Bildung einer Verbindung der Formel 2

-13-

5



Formel 2

umgesetzt wird, worin R für C₁-C₆-alkyl, C₃-C₁₀-cyclo-alkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl steht und X⁻ für den Säurerest einer physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure steht.

Vorteilhafterweise werden zum Erhalt von Verbindungen der allgemeinen Formel 2 verfahrensgemäß die Säuren Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Essigsäure, Propionsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, DL-Äpfelsäure, L-(-)-Äpfelsäure, D-(+)-Äpfelsäure, DL-Weinsäure, L-(+)-Weinsäure, D-(-)-Weinsäure, Citronensäure, L-Asparaginsäure, L-(+)-Ascorbinsäure, D-(+)-Glucuronsäure, 2-Oxopropionsäure (Brenztraubensäure), Furan-2-carbonsäure (Brenzschleimsäure), Benzoesäure, 4-Hydroxybenzoesäure, Salicylsäure, Vanillinsäure, 4-Hydroxyzimtsäure, Gallussäure, Hippursäure (N-Benzoyl-glycin), Acetursäure (N-Acetylglycin), Phloretinsäure (3-(4-Hydroxyphenyl)-propionsäure), Phthalsäure, Methansulphonsäure oder Orotsäure verwendet.

30

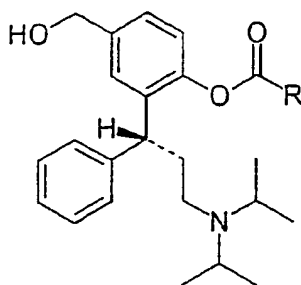
Besonders vorteilhaft wird, ausgehend von dem kristallinen R-(-)-4-Benzoyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)benzoesäuremethylester, das hochreine, kristalline Zwischenprodukt

-14-

R-(-)-3-(3-Diisopropylamino-phenyl-propyl)-4-hydroxy-benzoe-
säuremethylester dargestellt, das zu *R*-(+)-2-(3-Diisopropyl-
amino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenol reduziert wird,
schließlich geeignet acyliert wird und anschließend mit einer
5 physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen
Säure unter spontaner Kristallisation zum jeweiligen
hochreinen, kristallinen, stabilen Salz umgesetzt wird.

Je nach verwendetem Säurechlorid werden Verbindungen der
10 allgemeinen Formel 1 erhalten,

15



Formel 1

20 in der R die Bedeutung von C₁-C₆-alkyl, insbesondere Iso-
propyl, C₃-C₁₀-cycloalkyl oder unsubstituiertem oder substi-
tuiertem Phenyl hat.

Zum Erhalt der erfindungsgemäßen Verbindungen in Form ihrer
25 Salze ist die spezielle Reaktionsführung über besondere
Zwischenstufen und individualisierbare Zwischenprodukte
entscheidend.

Dies wird anhand des Reaktionsschemas 1 (siehe Figur 1)
30 erläutert, in dem Umsetzungen mit *R*-konfigurierten Ver-
bindungen, ohne darauf beschränkt zu sein, beschrieben
werden.

Darin bedeuten:

- 3 = R-(-)-4-Benzyl-oxy-3-(3-diisopropylamino-1-phenyl-
propyl)-benzoesäure-methylester
- 5 4 = R-(+)-[4-Benzyl-oxy-3-(3-diisopropylamino-1-phenyl-
propyl)-phenyl]-methanol
- 5 = R-(-)-3-(3-Diisopropylamino-phenyl-propyl)-4-hydroxy-
benzoesäuremethylester
- 6 = R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-
10 hydroxymethylphenol
- 1 = R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-
hydroxymethylphenyl-isobuttersäureester
- 2a = R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxy-
methylphenyl-isobuttersäureester Hydrogenfumarat
- 15 2b = R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydro-
xymethylphenyl-isobuttersäureester Hydrochlorid Hydrat

Entsprechend der in den Ausführungsbeispielen erläuterten
Reaktionsführung wird die Vorstufe 3 (R-(-)-4-Benzyl-oxy-3-(3-
20 diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-benzoesäure-methylester)
kristallin und rein dargestellt.

Vorstufe 3 wird nach üblichen Methoden - z.B. BBr_3 , AlCl_3 -
vorzugsweise jedoch mittels Wasserstoffgas über Raney-Nickel
25 in Methanol als Lösungsmittel bei Raumtemperatur (RT) zu 5
(R-(-)-3-(3-Diisopropylamino-phenyl-propyl)-4-hydroxy-benzoe-
säuremethylester) gespalten. Dieses fällt in hochreiner,
kristalliner Form (Schmp. 143.7°C) an.

30 Schließlich wird 5 mit einem geeigneten Reduktionsmittel -
z.B. $\text{NaBH}_4/\text{EtOH}$ - vorzugsweise LiAlH_4 in einem inerten
Lösungsmittel bei niedrigen Temperaturen (-78°C bis $+10^\circ\text{C}$)
reduziert und die Verbindung 6 (R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-

-16-

1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenol) erhalten. Die Verbindung 6 wird hochrein erhalten und kann aus einem geeigneten Lösungsmittel, wie beispielsweise Ethylacetat, kristallisiert werden. Das farblose feinkristalline Material besitzt einen Schmelzpunkt von 102.3°C. Dies ist insofern überraschend, als die Verbindung 6 im Stand der Technik als amorpher Festkörper beschrieben wird.

Verbindung 6 wird nun in sehr guter Ausbeute und Regio- und Chemoselektivität, zu einem phenolischen Ester acyliert. Diese Reaktion wird bei RT oder niedrigen Temperaturen mit einem Äquivalent Säurechlorid in Gegenwart einer Base in geeigneten Lösungsmitteln ausgeführt. Geeignete Lösungsmittel sind Ethylacetat, Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Acetonitril oder Toluol.

Bevorzugt wird die Reaktion mit Isobutyrylchlorid als Säurechlorid und Triethylamin als Base bei den oben angegebenen Temperaturen durchgeführt. Das dann erhaltene 1 (R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester) fällt in so hoher Reinheit an, daß mit Lösungen der Fumarsäure in geeigneten Lösungsmitteln spontane Kristallisation unter Bildung des Hydrogenfumarat-Salzes 2a einsetzt.

Dieses Salz zeigt einen scharfen Schmelzpunkt von 103°C, ist bei RT stabil, nicht hygroskopisch und schließt kein Kristalllösemittel ein. Es läßt sich beliebig oft umkristallisieren.

Wird anstatt Fumarsäure wasserfreie Salzsäure - z.B. als etherische Lösung - verwendet, tritt ebenfalls Salzbildung unter Erhalt des kristallinen Produktes 2b (R-(+)-2-(3-

-17-

Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenyl-
isobuttersäureester Hydrochlorid Hydrat ein.

Nach erneuter Umkristallisation weist das Produkt 2b einen
5 Schmelzbereich von 97 - 106°C auf.

Schließlich kann das Produkt 2b ganz besonders vorteilhaft
durch die folgende Variante der inversen Reaktionsführung,
ausgehend von der Verbindung 6 des Reaktionsschemas 1 direkt
10 erhalten werden. Das Produkt 2b ist damit ohne Zusatz einer
externen säure-fangenden Base erhältlich, wie nachfolgend
erläutert wird.

Lösungen von 6 (*R*-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-
15 4-hydroxymethylphenol) werden in Lösungen von Isobuttersäu-
rechlorid getropft, so daß unter geeigneten Polaritätsbe-
dingungen rasch das wasserfreie Produkt 2b auskristallisiert.
2b ist sehr hygroskopisch.

20 Wird die vorgenannte Reaktion in feuchten Lösungsmitteln
durchgeführt, die mindestens ein Moläquivalent Wasser
enthalten, wird direkt ein stabiles und kristallines, hy-
drathaltiges Produkt 2b erhalten, das die oben genannten
Schmelzeigenschaften aufweist.

25

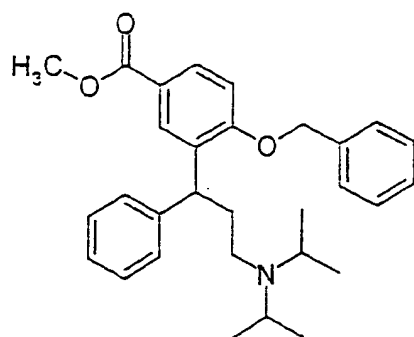
Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln I
und 2 eignen sich als Schüttgut.

Besonders vorteilhaft sind die hochrein erhältlichen Verbin-
30 dungen der allgemeinen Formeln III, V, VI, 3, 5, 6 und 7.

-18-

Verbindung der Formel III

5

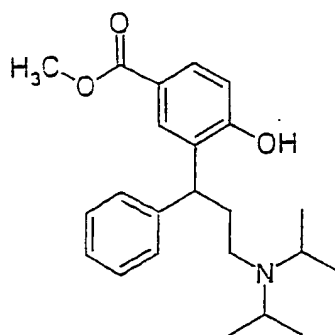


Formel III

10

Verbindung der Formel V

15

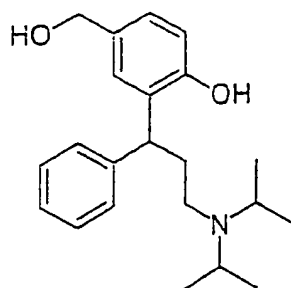


Formel V

20

Verbindung der Formel VI

25

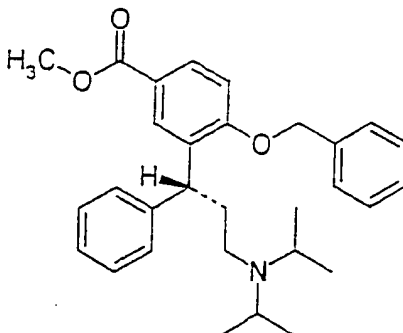


Formel VI

30

Verbindung der Formel 3

5

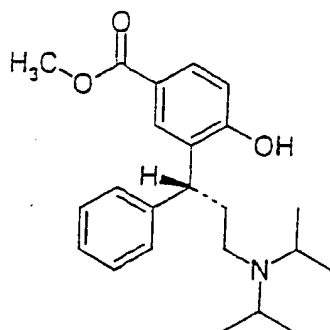


Formel 3

10

Verbindung der Formel 5

15

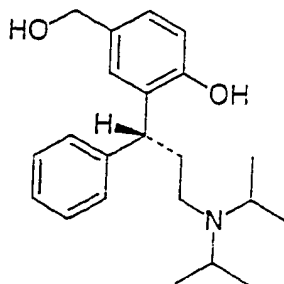


Formel 5

20

Verbindung der Formel 6

25

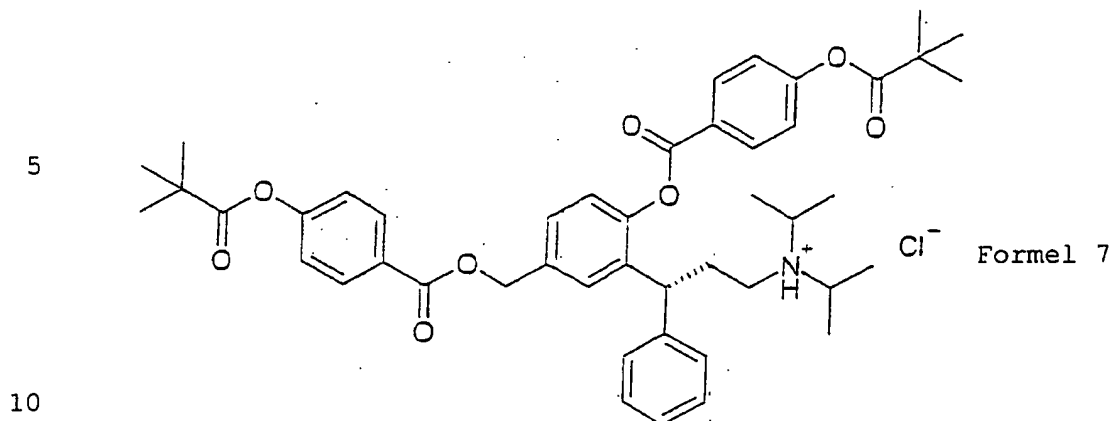


Formel 6

30

-20-

Verbindung der Formel 7



15 [(R)-3-(2-{1-[4-(2,2-Dimethyl-propanoyloxy)-phenyl]-methanoyloxy}-5-{1-[4-(2,2-dimethyl-propanoyloxy)-phenyl]-methanoyloxymethyl}-phenyl)-3-phenyl-propyl]-diisopropyl-ammonium-chlorid

Die vorgenannten Verbindungen III, V, VI, 3, 5, 6 und 7 eignen sich besonders zur Verwendung als jeweils hochreines, kristallines, stabiles Zwischenprodukt bei der Herstellung von pharmazeutisch nützlichen Verbindungen.

Besonders vorteilhaft eignen sich diese Verbindungen zur Verwendung als Zwischenprodukt bei der Herstellung von R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester Hydrogenfumarat und R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester Hydrochlorid Hydrat.

Schließlich kann das Verfahren besonders vorteilhaft ausgeführt werden, indem eine Verbindung der allgemeinen Formel 6 (siehe Reaktionsschema 1) mit einem Äquivalent Isobutyrylchlorid in Gegenwart von Triethylamin unter Verwendung eines der jeweiligen Lösungsmittel Ethylacetat, Dichlormethan, Te-

-21-

trahydrofuran, Acetonitril oder Toluol regio- und chemoselektiv zu R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester umgesetzt wird.

- 5 Verfahrensgemäß eignet sich besonders vorteilhaft R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester zur Umsetzung mit Fumarsäure oder Salzsäure unter Bildung des jeweiligen Salzes.
- 10 Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele erläutern die Erfindung.

Experimentelles

15 I. Allgemeines

- Alle Verbindungen wurden vollständig durch ^1H und ^{13}C NMR-Spektroskopie charakterisiert (Bruker DPX 200). Die angeführten chemischen Verschiebungen in den ^{13}C -NMR-Spektren (50
- 20 MHz, ppm Werte aufgeführt) beziehen sich auf die Lösungsmittelresonanzen von CDCl_3 (77.10 ppm). ^1H NMR Daten (CDCl_3 ; 200 MHz, ppm) beziehen sich auf internes Tetramethylsilan).

- Dünnschichtchromatographie (DC, R_f angegeben) wurde durchgeführt auf 5x10 cm E. Merck Kieselgelfolien (60F254), die
- 25 Flecken wurden visualisiert durch Fluoreszenzlöschung oder Ansprühen mit alkalischer Kaliumpermanganatlösung.

- Laufmittelsysteme waren: (1), n-Hexan / Aceton / Triethylamin
- 30 (70/20/10, v/v-%); (2), Toluol / Aceton / Methanol / Essigsäure (70/5/20/5, v/v-%).

-22-

Die optischen Drehungen wurden bei einer Wellenlänge von 589.3 nm (Natrium D-Linie) vermessen, bei Raumtemperatur unter Verwendung des Lösungsmittels Ethanol (Gerät: Perkin Elmer Polarimeter Type 241),

- 5 Schmelzpunkte (Schmp., in °C) sind unkorrigiert und wurden am Gerät Mettler FP 1 bestimmt, bzw. Differentialthermoanalyse (DSC) am Perkin Elmer Modell DSC7, Auswertungssoftware „Pyris“.
- 10 UV/VIS-Messungen wurden am Spektrophotometer Modell Lambda 7 (Perkin-Elmer) bei einer Schichtdicke von 1 cm durchgeführt. Angegeben ist die spezifische Absorption einer 1-%igen Lösung ($A^{1\%}_{1\text{ cm}}$).
- 15 IR-Spektren wurden an einem Perkin-Elmer FTIR Spektrometer Serie 1610 aufgezeichnet (Auflösung 4 cm^{-1}).

Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS, m/z-Werte und relative Intensität bezogen auf das Basision (%)) wurde mit

20 einem Finnigan TSQ 700 Triple Mass Spectrometer im positiv (P-CI) oder negativ (N-CI) chemische Ionisationsmeßbetrieb mit Methan oder Ammoniak als Reaktantgas bzw. über Elektronenstoßionisation aufgenommen. Hydroxyverbindungen wurden als Trimethylsilylether-Derivate vermessen.

25

Gekoppelte Flüssigkeitschromatographie-Massenspektrometrie (LC-MS): Waters Integrity System, Thermabeam Mass Detector (EI, 70 eV), m/z-Werte und relative Intensität (%) werden über einen Massenbereich von 50-500 a.m.u. angegeben.

30

II. Ausführungsbeispiele

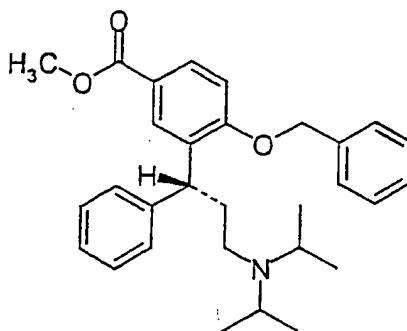
Die in Klammern gesetzten arabischen Zahlen (3), (4), (5),
(6) beziehen sich auf die identischen Bezeichnungen im
5 Reaktionsschema 1.

1. Darstellung von

R-(-)-4-Benzoyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-
benzoesäuremethylester (3)

10

15



20

Eine Lösung von *R*-(-)-4-Benzoyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-benzoesäure Hydrochlorid (2.30 kg, 4.77 Mol) in 26.4 Liter Methanol und 0.25 Liter konzentrierter Schwefelsäure wird 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend
25 wird ein Drittel des Lösungsmittels abdestilliert, abgekühlt und unter Rühren mit 5 kg Eis und 2.5 Liter 25%-iger wässriger Kaliumcarbonatlösung versetzt. Der Ansatz wird erst mit 15 Liter, dann nochmals mit 5 Liter Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und am Rotationsverdampfer zur Trockene eingengt. Man erhält 1.99 kg
30 (90.7 % der Theorie) hellgelbes Öl in ca. 90 % Reinheit (DC, NMR).

DC (1): 0.58

-24-

^{13}C -NMR (CDCl_3): 20.55, 20.65, 36.83, 41.84, 43.83, 51.82, 70.12, 111.09, 122.46, 125.28, 127.49, 128.02, 128.35, 128.50, 129.22, 129.49, 133.20, 136.39, 144.51, 159.87, 167.09.

5

Umkristallisation

69.0 g öliges Rohprodukt werden in 150 ml siedendem Methanol gelöst. Nach dem Zusatz von 15 ml destilliertem Wasser wird bei 0°C belassen, wobei sich farblose Kristalle abscheiden.

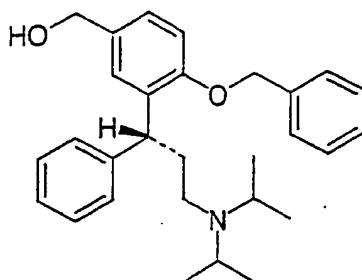
10 Diese werden abfiltriert, mit wenig kaltem Methanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 41.8 g (60.6 % der Theorie) farblose Kristalle, Schmp. 89.8 °C; $[\alpha]_D^{20} = -30.7$ (c = 1.0, Ethanol).

15

2. Darstellung von

R-(+)-[4-Benzoyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-phenyl]-methanol (4)

20



25

Rohprodukt (3) (28 g) wird in 230 ml absolutem Diethylether gelöst und unter Rühren in eine Suspension von 1.8 g Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether (140 ml) getropft. Nach 18 Stunden Rühren bei Raumtemperatur werden tropfenweise 4.7 ml Wasser zugesetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit

30

-25-

wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockene eingeengt. Man erhält 26 g (98.9 % der Theorie) *R*-(+)-[4-Benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-phenyl]-methanol (4) als farbloses Öl.

5 DC (2): 0.32; $[I]_D^{20} = + 6.3$ ($c = 1.0$, Ethanol).

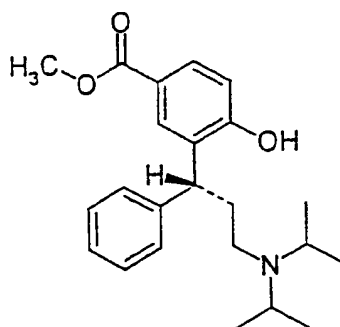
^{13}C -NMR (CDCl_3): 20.53, 20.61, 36.87, 41.65, 44.14, 48.82, 65.12, 70.09, 111.80, 125.77, 125.97, 126.94, 127.55, 128.08, 128.37, 128.44, 133.27, 134.05, 134.27, 137.21, 144.84.

10

3. Darstellung von

R-(-)-3-(3-Diisopropylamino-phenyl-propyl)-4-hydroxybenzoessäuremethylester (5)

15



20

Zu einer gerührten Suspension von 5 g Raney-Nickel (mit Wasser, dann mit Methanol gewaschen) in 200 ml Methanol werden 10 g (21.8 mmol) *R*-(-)-4-Benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-benzoessäuremethylester (3) zuge-
25 setzt. Nach kurzem Erwärmen, um alles (3) vollständig zu lösen, wird die Apparatur unter eine Atmosphäre von Wasserstoffgas gesetzt. Nach drei Stunden Rühren bei Normaldruck und Raumtemperatur zeigt die Dünnschichtchromatographie
30 vollständige Umsetzung. Der Ansatz wird mit Stickstoffgas gespült und nach Zusatz von etwas Aktivkohle filtriert. Nach dem Einengen der methanolischen Lösung am Rotationsverdampfer

-26-

verbleiben 6.0 g (75 % der Theorie) *R*-(-)-3-(3-Diisopropylaminophenyl-propyl)-4-hydroxy-benzoesäuremethylester (5) in Form farbloser Kristalle in einer Reinheit von 99.6 % (HPLC).

5 Schmp. 143.7 °C; DSC 144.7°C

$[I]_D^{20} = -26.6$ ($c = 0.93$, Ethanol).

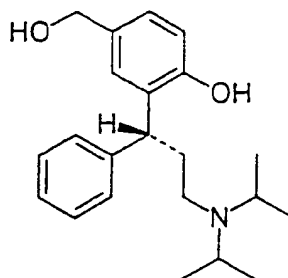
^{13}C -NMR (CDCl_3): 18.74, 19.21, 19.62, 33.12, 39.68, 42.36, 48.64, 51.42, 117.99, 120.32, 126.23, 127.81, 128.85, 129.39, 130.26, 132.21, 144.06, 162.43, 167.35.

10

4. Darstellung von

R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenol (6)

15



20

a) Ausgehend von der Zwischenstufe (4), *R*-(+)-[4-Benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-phenyl]-methanol

25 *R*-(+)-[4-Benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-phenyl]-methanol (19.7 g, 45.7 mmol) werden in 220 ml Methanol gelöst und mit Raney-Nickel (5 g) versetzt. Die Apparatur wird mit Wasserstoffgas gespült und der Ansatz zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Zusatz von weiteren
30 5 g Raney-Nickel wird zwei weitere Tage bei Raumtemperatur unter Wasserstoffgasatmosphäre gerührt, vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer zur Trockene eingengt. Der ölige, blaßgelbe Rückstand wird in 100 ml

-27-

Diethylether gelöst, zweimal mit je 100 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zur Trockene eingeeengt. Man erhält 14.1 g (90.4 % der Theorie) R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenol in Form eines cremefarbenen, amorphen Festkörpers. Umkristallisation siehe unten c).

b) Ausgehend von der Zwischenstufe (5); R-(-)-3-(3-Diisopropylamino-phenyl-propyl)-4-hydroxy-benzoesäuremethylester

10 Eine Lösung von 370 mg (1.0 mmol) R-(-)-3-(3-Diisopropylamino-phenyl-propyl)-4-hydroxy-benzoesäuremethylester in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird langsam und bei Raumtemperatur zu einer gerührten Mischung von trockenem Tetrahydro-

15 furan (10 ml) und einer 1M Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran (3 ml) (unter Stickstoffschutzgasatmosphäre) getropft. Überschüssiges Hydrid wird durch tropfenweisen Zusatz einer gesättigten Natriumcarbonatlösung zersetzt. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird diese am

20 Rotationsverdampfer eingeeengt und anschließend im Hochvakuum getrocknet. Es werden 274 mg (74 % der Theorie) blaßgelbes Öl erhalten, das sich langsam zu einer amorphen Masse verfestigt.

25 c) Umkristallisation:

Rohprodukt 6 (1.0 g) wird in Ethylacetat gelöst und am Rotationsverdampfer erneut eingeeengt. Das so von Fremdlösemitteln (Diethylether bzw. Tetrahydrofuran, s.o.) befreite Diol wird

30 unter leichtem Erwärmen mit 1.5 ml Ethylacetat versetzt. Man rührt, bis eine klare Lösung entstanden ist, läßt auf Raumtemperatur abkühlen und setzt einige Impfkristalle zu. Letztere werden gewonnen, indem rohes 6 über HPLC gereinigt wird,

-28-

die Hauptfraktion aufgefangen wird, eingeeengt und der Rückstand mehrere Stunden im Hochvakuum getrocknet wird. Nachdem deutliche Kristallisation eingetreten ist, beläßt man bei - 10 °C. Die Kristalle werden noch in der Kälte abgesaugt und
5 im Vakuum getrocknet. Man erhält farblose Kristalle in 84 % Ausbeute.

Schmp. 102.3 °C

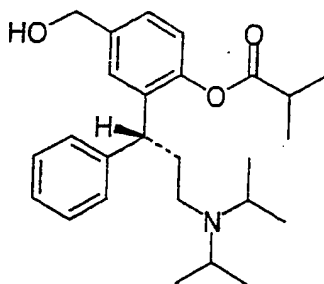
10 DC (1): 0.57

$[I]_D^{20} = + 21.3$ (c = 1.0, Ethanol).

^{13}C -NMR (CDCl_3): 19.58, 19.96, 33.30, 39.52, 42.10, 48.00,
15 65.40, 118.58, 126.31, 126.57, 127.16, 127.54, 128.57,
132.63, 132.83, 144.55, 155.52.

5. Darstellung von

R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethyl-
20 phenylisobuttersäureester (1)



30 Eine Lösung von R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenol (6) (65.0 g, 190.3 mmol) und Triethylamin (20.4 g, 201.7 mmol) in 750 ml Dichlormethan wird unter Rühren und Kühlung (-5 °C) mit einer Lösung von Isobutter-

-29-

säurechlorid (23.4 g, 201.7 mmol) in 250 ml Dichlormethan versetzt. Nach der Zugabe wird noch 15 Min. bei 0 °C, dann 30 Min. bei Raumtemperatur gerührt und nacheinander mit Wasser (250 ml) und 5%-iger wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt und am Rotationsverdampfer zur Trockene eingeeengt. Der Ester *R*-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester wird als farbloses, viskoses Öl erhalten; Ausbeute: 77.1 g (98.4 % der Theorie).

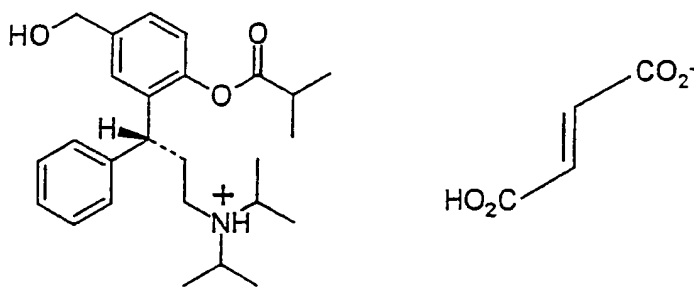
10

DC (1): 0.26; $[I]_D^{22} = + 2.7$ ($c = 1.0$, Ethanol).

^{13}C -NMR (CDCl_3): 19.01, 19.95, 20.59, 21.12, 34.28, 36.89, 41.88, 42.32, 43.90, 48.78, 64.68, 122.57, 125.59, 126.16, 126.86, 127.96, 128.54, 136.88, 138.82, 143.92, 147.90, 175.96.

6. Darstellung von
R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester Hydrogenfumarat

25



30 Eine Lösung von 41.87 g (102 mmol) *R*-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester in 90 ml 2-Butanon wird unter Erwärmen mit Fumarsäure (11.81 g, 102 mmol) versetzt. Nach dem Lösen der Säure wird

-30-

langsam unter Rühren Cyclohexan (20-30 ml) bis zum Einsetzen einer Trübung zugesetzt. Man beläßt den farblosen, homogenen Ansatz zunächst 18 Stunden bei Raumtemperatur, dann mehrere Stunden bei 0 °C. Die ausgefallenen farblosen Kristalle
5 werden abgesaugt, mit wenig Cyclohexan/2-Butanon (90:10, Vol.-%) gewaschen und im Vakuum bei 30 °C getrocknet. Man erhält 44.6 g (83.1 % der Theorie) des Hydrogenfumarat-Salzes des *R*-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxy-methylphenylisobuttersäureester in Form farbloser Plättchen.

10

Schmp. 98.8 °C, eine zweite Kristallisation aus dem gleichen Lösungsmittelgemisch ergibt das Produkt mit einem Schmp. von 103 °C.

15 $[I]_D^{20} = + 6.0$ ($c = 1.0$, Ethanol).

Elementaranalyse: Berechnet für $C_{30}H_{41}NO_7$ (Molgewicht 527.66) C 68.29 %, H 7.83 %, N 2.65 %, O 21.2 %; gefunden C 68.29 %, H 7.90 %, N 2.72 %, O 21.0 %.

20

UV/VIS bei Σ in nm ($A^{1\%}_{1\text{ cm}}$): 191 (1306), 193 (1305), 200 (1143), 220 (456).

IR: 3380, 2978, 2939, 2878, 2692, 2514, 1756, 1702, 1680,
25 1618, 1496, 1468, 1226, 1040, 1019, 806,

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.198, 1.285, 1.287 (CH_3); 2.541 (CHC=O); 3.589 (NCH); 4.585 (CH_2OH); 6.832 ($=\text{CH}$, Fumarat); 6.84-7.62 (Aryl, $=\text{CH}$).

30

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 17.79, 18.95, 19.16 (CH_3); 31.63 (CHCH_2); 34.09 (CH-C=O); 41.87 (CHCH_2); 45.83 (NCH_2); 54.29 (NCH); 63.78 (OCH_2); 122.23, 126.48, 126.77, 127.56, 140.46, 140.52,

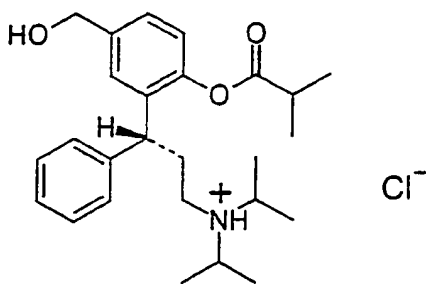
-31-

142.35, 147.54 (Aryl CH); 135.54 (=CH, Fumarat); 170.48 (C=O, Fumarat); 175.62 (i-Pr-C=O).

MS im Direkteinlaß, m/z (%): 411 (1), 396 (9), 380 (1), 223
5 (2), 165 (2), 114 (100), 98 (4), 91 (3), 84 (3), 72 (10), 56
(7).

7. Darstellung von
R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethyl-
10 phenylisobuttersäureester Hydrochlorid Hydrat

15



20

Eine Lösung von R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-
4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester (8.54 g, 25.0 mmol)
in 50 ml Dichlormethan wird bei 0°C langsam in eine gerührte
25 Lösung von Isobuttersäurechlorid (2.66 g, 25.0 mmol) in 100
ml Dichlormethan getropft. Nach einer Stunde wird die Kühlung
entfernt und noch eine Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt.
Nach dem Abziehen der flüchtigen Bestandteile im Vakuum am
Rotationsverdampfer hinterbleibt ein farbloser, amorph-fester
30 Schaum. Dieser Rückstand wird in Aceton (17 ml) gelöst, mit
0.45 bis 0.50 g Wasser und Diethylether versetzt (ca.20 - 25
ml) bis deutliche Trübung eintritt. Nach kurzer Behandlung
mit Ultraschall tritt spontane Kristallisation ein und es

-32-

werden unter Rühren langsam weitere 80 ml Diethylether
zugetropft. Die ausgefallenen farblosen Kristalle werden
abgesaugt und über Nacht im Vakuum über Phosphorpentoxid
getrocknet. Man erhält 10.5 g (93.7 % der Theorie) farblos
5 kristallines R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-
hydroxymethylphenylisobuttersäureester Hydrochlorid Hydrat in
97.0 % Reinheit (HPLC).

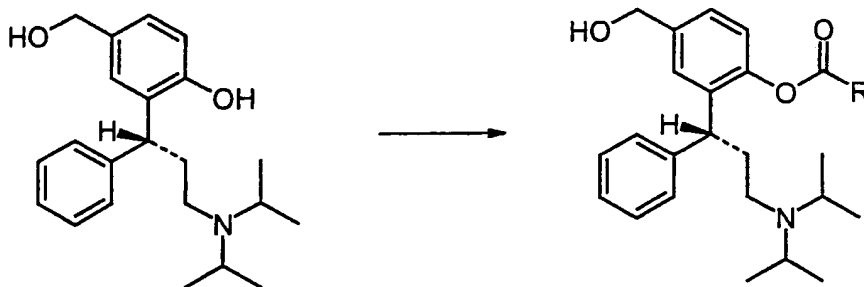
Schmp. 97.1 °C.

10

$[I]_D^{20} = + 4.3$ (c = 1.03, Ethanol)

^{13}C -NMR (CDCl_3): 16.94, 17.35, 18.24, 18.40, 18.87, 19.05,
31.20, 33.99, 41.64, 45.41, 54.18, 54.42, 63.83, 122.25,
15 126.50, 126.70, 126.96, 127.34, 128.60, 133.80, 140.55,
142.17, 147.68, 175.79.

8. Phenolische Monoester



20

-33-

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung von phenolischen Monoestern

In eine Lösung von 120.3 mg (0.352 mmol) R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxyphenol (6) in 5 ml Dichlormethan wird unter Rühren bei 0 °C eine Lösung von Säurechlorid (0.352 mmol) in 2 ml Dichlormethan eingetropft. Anschließend wird mit Triethylamin-Dichlormethan (49.1 µl/0.353 mmol-2 ml) versetzt. Nach 18 Stunden bei Raumtemperatur zeigt die Dünnschichtchromatographie vollständige Umsetzung. Der Ansatz wird nacheinander mit 5 ml Wasser, wässriger 0.1N-Salzsäure, 5 ml 5%-iger wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung, 5 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, und nach der Filtration zur Trockene eingengt. Anschließend wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Nach diesem Verfahren wurden folgende Verbindungen beispielhaft hergestellt:



R-(+)-3-Methylbuttersäure-2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenyl-ester

Farbloses Öl in 70% Ausbeute und >95% Reinheit (NMR).

¹³C-NMR (CDCl₃): 20.45, 20.59, 22.54, 25.70, 36.74, 42.18, 43.27, 43.96, 48.90, 64.67, 122.66, 125.60, 126.20, 126.79, 127.95, 128.37, 136.83, 138.86, 143.83, 147.82, 171.37.
DC (1): 0.76.

R = CH₂C(CH₃)₃

R-(+)-3,3-Dimethylbuttersäure-2-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-4-hydroxymethylphenyl-ester, freie Base.

5

Farbloses Öl in 69.7% Ausbeute und >95% Reinheit (NMR).

¹³C-NMR (CDCl₃): 20.40, 20.53, 29.73, 30.99, 36.62, 42.17, 44.01, 47.60, 49.01, 64.65, 122.64, 125.60, 126.20, 126.80, 127.96, 128.36, 136.85, 138.90, 143.80, 147.82, 170.55.

10 DC (1): 0.75.

R = (CH₃)₃C

15 R-(+)-Pivalinsäure-2-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-4-hydroxymethylphenyl-ester
Hydrochlorid.

Farblose Kristalle, Schmp. 165-6 °C.

20 ¹³C-NMR (DMSO-d₆ = 39.7 ppm): 16.52, 16.68, 17.98, 18.11, 26.87, 31.46, 41.71, 45.33, 53.89, 53.98, 62.65, 122.61, 122.97, 125.94, 126.09, 126.57, 126.75, 127.87, 128.58, 131.80, 134.94, 141.02, 142.69, 147.17, 155.32, 163.92, 176.21.

25

R = c-C₃H₅

R-(+)-Cyclopropanecarbonsäure-2-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-4-hydroxymethylphenyl-ester
Hydrochlorid.

30

Farblose wachsartige Masse.

¹³C-NMR (DMSO-d₆ = 39.7 ppm): 173.02, 172.49, 172.37, 153.10, 147.12, 142.72, 142.03, 140.78, 136.60, 134.79, 134.35,

-35-

129.55, 129.13, 128.80, 128.67, 127.87, 126.96, 126.74,
125.94, 125.84, 124.37, 123.71, 122.80, 62.64, 53.92, 45.34,
41.65, 31.44, 18.05, 16.66, 12.84, 9.58, 9.28, 8.49, 7.89.

5

R = c-C₄H₇

R-(+)-Cyclobutancarbonsäure-2-(3-diisopropylamino-1-phenyl-
propyl)-4-hydroxymethylphenyl-ester

10 Hydrochlorid

Farblose wachsartige Masse.

¹³C-NMR (DMSO-d₆ = 39.7 ppm): 173.53, 147.12, 142.81, 140.74,
134.77, 128.65, 127.81, 126.74, 125.99, 125.87, 122.75,
15 62.63, 53.92, 45.34, 41.42, 37.38, 31.54, 25.04, 24.92,
18.03, 16.68, 16.61.

R = c-C₅H₉

20 R-(+)-Cyclopentancarbonsäure-2-(3-diisopropylamino-1-phenyl-
propyl)-4-hydroxymethylphenyl-ester

Hydrochlorid

Farblose wachsartige Masse.

25 ¹³C-NMR (DMSO-d₆ = 39.7 ppm): 174.80, 147.22, 142.86, 140.76,
134.72, 128.66, 127.80, 126.73, 126.04, 125.88, 122.71,
62.62, 53.94, 45.37, 43.24, 41.39, 31.54, 29.78, 29.59,
25.64, 25.59, 18.07, 16.64.

30

-36-

 $R = c-C_6H_{11}$

R-(+)-Cyclohexancarbonsäure-2-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-4-hydroxymethylphenyl-ester

Hydrochlorid

5

Farblose wachsartige Masse.

 ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 = 39.7 ppm):

174.08, 147.15, 142.85, 140.77, 134.78, 128.66, 127.77,
126.74, 126.06, 125.87, 122.69, 62.61, 53.91, 45.36, 42.26,
10 41.24, 31.53, 28.74, 28.62, 25.48, 25.04, 24.98, 18.05,
16.67, 16.60.

 $R = 4-(C_2H_5CO_2)-C_6H_4$

15 R-(+)-4-(Ethylcarbonyloxy)-benzoesäuresäure-2-(3-diisopropyl-amino-1-phenyl-propyl)-4-hydroxymethylphenyl-ester

Hydrochlorid

Farblose Kristalle, Schmp. 195-8 °C.

20 1H -NMR (DMSO- d_6): 9.87 (s, 1H mit D_2O austauschbar, NH),
8.19-8.12 (m, 2H, Phenyl-H), 7.55 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H, Phenyl-H3),
7.41-7.13 (m, 9H, Phenyl-H), 5.28 (br s, 1H mit D_2O austauschbar, OH),
4.53 (s, 2H, CH_2), 4.23 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH),
3.61-3.50 (m, 2H, $2 \times CH(CH_3)_2$), 2.97-2.74 (m, 2H,
25 CH_2), 2.67 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH_2), 2.56-2.43 (m, 2H, CH_2),
1.23-1.13 (m, 15H, $2 \times CH(CH_3)_2$, CH_3).

-37-

R = 4-(i-C₃H₇CO₂)-C₆H₄

R-(+)-4-(Isopropylcarbonyloxy)-benzoesäuresäure-2-(3-diiso-
propylamino-1-phenyl-propyl)-4-hydroxymethylphenyl-ester
Hydrochlorid

5

Farblose Kristalle, Schmp. 202-4 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9.73 (s, 1H mit D₂O austauschbar, NH), 8.19-
8.12 (m, 2H, Phenyl-H), 7.55 (d, J = 1.4 Hz, 1H, Phenyl-H₃),
7.42-7.14 (m, 9H, Phenyl-H), 5.27 (br s, 1H mit D₂O aus-
10 tauschbar, OH), 4.53 (s, 2H, CH₂), 4.23 (t, J = 7.5 Hz, 1H,
CH), 3.61-3.50 (m, 2H, 2 × CH(CH₃)₂), 2.99-2.78 (m, 3H, CH₂,
CH(CH₃)₂), 2.54-2.47 (m, 2H, CH₂), 1.29-1.13 (m, 18H, 3 ×
CH(CH₃)₂).

15

R = 4-(t-C₄H₉CO₂)-C₆H₄

R-(+)-4-(t-Butylcarbonyloxy)-benzoesäuresäure-2-(3-
diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-4-hydroxymethylphenyl-
ester, freie Base.

20

Farbloses Öl.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 8.19-8.12 (m, 2H, Phenyl-H), 7.45-7.33 (m,
3H, Phenyl-H), 7.25-7.09 (m, 7H, Phenyl-H), 5.20 (t, J = 5.6
Hz, 1H, OH), 4.50 (d, J = 5.6 Hz, 2H, CH₂), 4.20 (t, J = 7.5
25 Hz, 1H, CH), 2.95-2.80 (m, 2H, 2 × CH(CH₃)₂), 2.38-2.25 (m,
2H, CH₂), 2.09-2.03 (m, 2H, CH₂), 1.33 (s, 9H, (CH₃)₃), 0.82-
0.76 (m, 12H, 2 × CH(CH₃)₂).

Hydrochlorid: farblose Kristalle, Schmp. 165-6 °C.

¹H-NMR (CDCl₃): 8.22-8.16 (m, 2H, Phenyl-H), 8.02 (d, J = 1.8
30 Hz, 1H, Phenyl-H), 7.27-7.02 (m, 9H, Phenyl-H), 4.83-4.60
(m', 2H, CH₂), 4.01-3.94 (m, 1H, CH), 3.66-3.54 (m, 2H),

-38-

3.18-2.80 (m, 3H), 2.53-2.44 (m, 1H) ($2 \times \text{CH}_2$, $2 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$),
1.43-1.25 (m, 21H, $(\text{CH}_3)_3$, $2 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

5 **R = 4-(c-C₃H₅CO₂)-C₆H₄**

R-(+)-4-(Cyclopropylcarbonyloxy)-benzoesäuresäure-2-(3-
diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-4-hydroxymethylphenyl-ester
Hydrochlorid

10 Farblose Kristalle, Schmp. 208-213 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9.04 (s, 1H mit D₂O austauschbar, NH), 8.15-8.09 (m, 2H, Phenyl-H), 7.53 ('d', 1H, Phenyl-H₃), 7.42-7.13 (m, 9H, Phenyl-H), 5.25 (br s, 1H mit D₂O austauschbar, OH), 4.52 (s, 2H, CH₂), 4.23 (t, J = 7.5 Hz, 1H, CH), 3.62-3.53

15 (m, 2H, $2 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.05-2.70 (m, 2H, CH₂), 2.51-2.37 (m, 2H, CH₂), 2.01-1.89 (m, 1H, Cyclopropyl-CH), 1.20-1.05 (m, 16H, $2 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $2 \times \text{Cyclopropyl-CH}_2$).

¹³C-NMR (DMSO-d₆ = 39.7 ppm): 172.71, 163.93, 154.92, 147.16,
20 142.69, 141.03, 134.97, 131.76, 128.60, 127.86, 126.76,
126.56, 126.06, 125.94, 122.95, 122.65, 62.65, 54.00, 53.89,
45.33, 41.63, 31.49, 18.10, 17.98, 16.69, 16.51, 12.86, 9.52.

25 **R = 4-(c-C₄H₇CO₂)-C₆H₄**

R-(+)-4-(Cyclobutylcarbonyloxy)-benzoesäuresäure-2-(3-
diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-4-hydroxymethylphenyl-ester
Hydrochlorid

30 Farblose Kristalle, Schmp. 201-6 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9.50 (s, 1H mit D₂O austauschbar, NH), 8.17-8.12 (m, 2H, Phenyl-H), 7.54 (d, J = 1.4 Hz, 1H, Phenyl-H₃),

-39-

7.42-7.14 (m, 9H, Phenyl-H), 5.25 (br s, 1H mit D₂O austauschbar, OH), 4.52 (s, 2H, CH₂), 4.23 (t, J = 7.5 Hz, 1H, CH), 3.62-3.47 (m, 3H, Cyclobutyl-CH), 2 × CH(CH₃)₂, 3.00-2.70 (m, 2H, CH₂), 2.51-2.26 (m, 6H, CH₂, 2 × Cyclobutyl-CH₂), 2.10-1.85 (m, 2H, Cyclobutyl-CH₂), 1.22-1.12 (m, 12H, 2 × CH(CH₃)₂).

R = 4-(c-C₆H₁₁CO₂)-C₆H₄

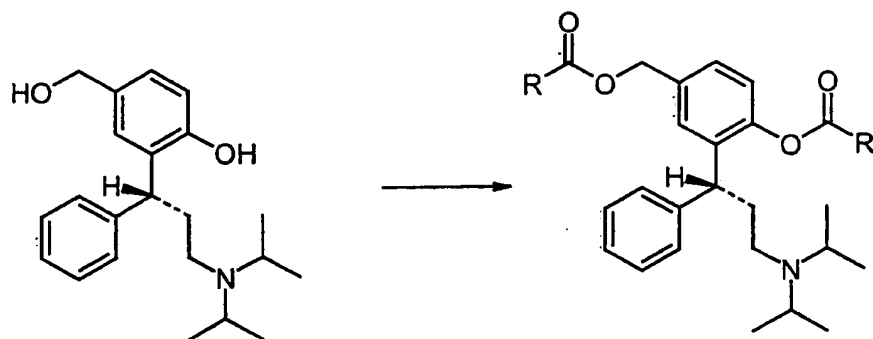
10 R-(+)-4-(Cyclohexylcarbonyloxy)-benzoesäuresäure-2-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-4-hydroxymethylphenyl-ester Hydrochlorid

Farblose Kristalle, Schmp. 212-217 °C.

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 9.34 (s, 1H, mit D₂O austauschbar, NH), 8.16-8.12 (m, 2H, Phenyl-H), 7.54 (d, J = 1.4 Hz, 1H, Phenyl-H₃), 7.39-7.14 (m, 9H, Phenyl-H), 5.26 ('t', 1H, mit D₂O austauschbar, OH), 4.53 (d, J = 4.2 Hz, 2H, CH₂), 4.22 (t, J = 7.5 Hz, 1H, CH), 3.62-3.48 (m, 2H, 2 × CH(CH₃)₂), 3.00-2.60 (m, 3H, Cyclohexyl-CH), 2.51-2.40 (m, 2H, CH₂), 2.07-1.98 (m, 2H, Cyclohexyl-CH₂), 1.80-1.11 (m, 20H, 4 × Cyclohexyl-CH₂), 2 × CH(CH₃)₂)

-40-

9. Identische Diester



5

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung von identischen Diestern

- 10 In eine Lösung von 7.30 g (21.4 mmol) R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxyphenol (6) in 100 ml Dichlormethan wird unter Rühren bei 0 °C eine Lösung von Säurechlorid (49.2 mmol) in 50 ml Dichlormethan eingetropft. Anschließend wird mit Triethylamin-Dichlormethan (6.86 ml/
- 15 49.2 mmol-50 ml) versetzt. Nach 1-3 Stunden bei Raumtemperatur zeigt die Dünnschichtchromatographie vollständige Umsetzung. Der Ansatz wird nacheinander mit jeweils 100 ml Wasser, wässriger 0.1N-Salzsäure, 5 ml 5%-iger wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung, 5 ml Wasser gewaschen, über
- 20 Natriumsulfat getrocknet, und nach der Filtration zur Trockene eingeengt. Anschließend wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

-41-

Nach diesem Verfahren wurden folgende Verbindungen beispielhaft hergestellt:

R = Methyl

- 5 R-(-)-Essigsäuresäure-2-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-
4-acetoxymethyl-phenyl-ester, freie Base

Blaßgelbes Öl, Reinheit (HPLC): 95.2%.

- ¹³C-NMR (CDCl₃): 20.36, 20.69, 20.94, 20.99, 36.41, 42.27,
10 43.69, 48.79, 65.89, 122.89, 126.28, 127.17, 127.92, 128.36,
133.69, 136.95, 143.61, 148.46, 168.97, 170.76.

LC-MS: 425 (15%, M⁺), 410 (97%), 382 (4%), 308 (3%), 266
(7%), 223 (27%), 195 (13%), 165 (8%), 114 (100%).

[α]_D²⁰ = -33.1 (c = 1, CH₃CN).

- 15 DC (1): 0.79.

R = Cyclohexyl

- 20 R-Cyclohexancarbonsäure-2-(3-diisopropylamino-1-phenyl-
propyl)-4-cyclohexylcarbonyloxymethyl-phenyl-ester

Blaßgelbes Öl, Reinheit (NMR): >95%.

- ¹³C-NMR (CDCl₃): 20.30, 25.17, 25.58, 25.73, 28.97, 29.12,
41.70, 43.15, 44.03, 48.64, 65.37, 122.67, 125.88, 126.24,
25 127.06, 127.31, 127.90, 128.37, 134.03, 136.85, 143.55,
148.33, 174.20, 175.72.

DC (1): 0.96.

R = Isopropyl

- 30 R-Isobuttersäure-2-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-4-
isobutyryloxymethyl-phenyl-ester

Freie Base: blaßgelbes Öl, Reinheit (HPLC): 95.6%.

-42-

^{13}C -NMR (CDCl_3): 18.96, 19.08, 20.59, 33.98, 34.20, 36.86, 41.72, 43.72, 48.72, 65.58, 122.65, 126.19, 126.73, 127.91, 128.11, 128.36, 133.91, 136.96, 143.81, 148.41, 175.15, 176.77.

5 DC (1): 0.74.

Hydrogenfumarat-Salz: farbloser Sirup, 94.4% HPLC-Reinheit.

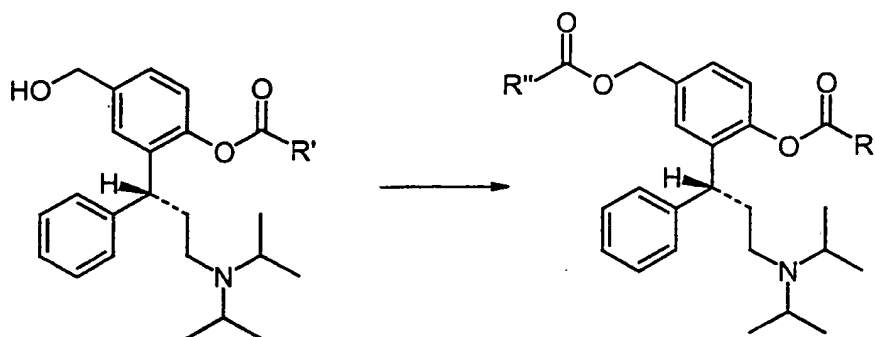
^{13}C -NMR (CDCl_3): 17.89, 18.07, 18.94, 18.97, 19.07, 31.22, 33.93, 34.13, 41.78, 10 45.62, 53.93, 65.33, 122.93, 126.82, 127.45, 127.53, 127.91, 128.75, 134.74, 135.29, 135.42, 142.04, 148.44, 170.24, 175.71, 176.79.

15 **R = 4-(t-C₄H₉CO₂)-C₆H₄**
R-4-(t-Butylcarbonyloxy)-benzoesäure-2-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-4-(4-t-butylcarbonyloxymethyl-benzoesäure)-phenyl-ester Hydrochlorid

20 Farblose Kristalle, Schmp. 105-7 °C.

^{13}C -NMR (DMSO-d_6): 16.49, 16.71, 17.97, 18.06, 26.84, 31.36, 38.45, 41.70, 45.24, 53.79, 53.96, 55.09, 66.11, 122.47, 122.62, 123.59, 126.42, 126.83, 127.21, 127.70, 127.88, 128.02, 128.62, 131.17, 131.86, 134.48, 135.64, 142.52, 25 148.35, 154.86, 155.39, 163.80, 165.09, 176.14, 176.19.

10. Gemischte Diester



R' ist ungleich R''

5

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung von gemischten Diestern

10

In eine Lösung von 5.30 mmol phenolischen Monoester der allgemeinen Formel A in 40 ml Dichlormethan wird unter Rühren bei 0 °C eine Lösung von Säurechlorid (5.83 mmol) in 15 ml Dichlormethan eingetropft. Anschließend wird mit Triethylamin-Dichlormethan (0.589g/5.82 mmol-15 ml) versetzt. Nach 18 Stunden bei Raumtemperatur zeigt die Dünnschichtchromatographie vollständige Umsetzung. Der Ansatz wird nacheinander mit jeweils 50 ml Wasser, wässriger 0.1N-Salzsäure, 5 ml 5%-iger wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung, 5 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, und nach der Filtration zur Trockene eingengt. Anschließend wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

20

Nach diesem Verfahren wurden folgendes Beispiel hergestellt:

$R' = CH(CH_3)_2$

5 $R'' = CH_3$

R-Isobuttersäure-2-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-4-acetoxymethyl-phenyl-ester

Farbloses Öl.

10 DC (1): 0.56

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 19.12, 20.65, 21.05, 34.24, 37.02, 41.79, 43.79, 48.72, 65.98, 122.75, 125.98, 126.22, 127.94, 128.39, 128.84, 133.55, 137.04, 143.84, 148.58, 170.84, 175.18.

15 Hydrochlorid: farblose Kristalle

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 16.89, 17.04, 18.31, 18.92, 20.95, 31.49, 34.07, 41.64, 46.17, 54.55, 65.49, 122.91, 126.61, 126.93, 127.48, 127.83, 128.74, 134.50, 134.88, 141.61, 148.44, 170.67, 175.63.

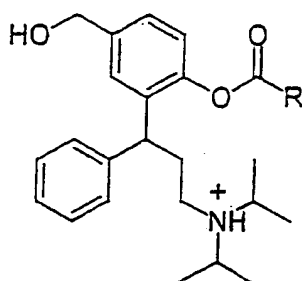
20 $[\alpha]_D^{20} = +14.6$ ($c = 1$, $CHCl_3$).

PATENTANSPRÜCHE

5

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I

10



15

Formel I

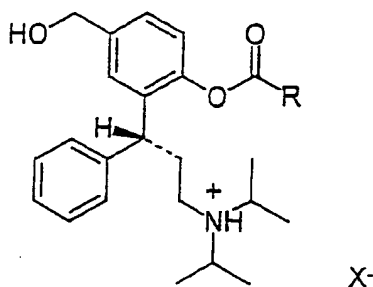
20 worin R für C₁-C₆-alkyl, C₃-C₁₀-cycloalkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl steht und X⁻ der Säurerest einer physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure ist.

25 2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß X⁻ jeweils ein Säurerest der Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Essigsäure, Propionsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Mal-
einsäure, Fumarsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, DL-Äpfelsäure, L-(-)-Äpfelsäure, D-(+)-Äpfelsäure, DL-Wein-
30 säure, L-(+)-Weinsäure, D-(-)-Weinsäure, Citronensäure, L-Asparaginsäure, L-(+)-Ascorbinsäure, D-(+)-Glucuronsäure, 2-Oxopropionsäure (Brenztraubensäure), Furan-2-carbonsäure (Brenzschleimsäure), Benzoesäure, 4-Hydro-

-46-

xybenzoesäure, Salicylsäure, Vanillinsäure, 4-Hydroxy-
zimtsäure, Gallussäure, Hippursäure (N-Benzoyl-glycin),
Acetursäure (N-Acetyl-glycin), Phloretinsäure (3-(4-
Hydroxyphenyl)-propionsäure), Phthalsäure, Methansul-
phonsäure oder der Orotsäure ist.

3. Verbindungen nach Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekenn-
zeichnet, daß sie die allgemeine Formel 2 besitzen,



Formel 2

worin R für C₁-C₆-alkyl, C₃-C₁₀-cycloalkyl, substituiertes
oder unsubstituiertes Phenyl steht und X⁻ der Säurerest
einer physiologisch verträglichen anorganischen oder
organischen Säure ist.

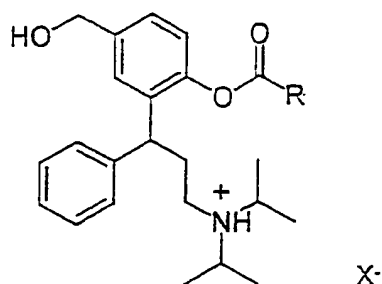
4. Verbindungen nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß
X⁻ jeweils ein Säurerest der Salzsäure, Bromwasserstoff-
säure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Es-
sigsäure, Propionsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Mal-
einsäure, Fumarsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, DL-Äp-
felsäure, L-(-)-Äpfelsäure, D-(+)-Äpfelsäure, DL-Wein-
säure, L-(+)-Weinsäure, D-(-)-Weinsäure, Citronensäure,

-47-

L-Asparaginsäure, L-(+)-Ascorbinsäure, D-(+)-Glucuronsäure, 2-Oxopropionsäure (Brenztraubensäure), Furan-2-carbonsäure (Brenzschleimsäure), Benzoessäure, 4-Hydroxybenzoessäure, Salicylsäure, Vanillinsäure, 4-Hydroxyzimtsäure, Gallussäure, Hippursäure (N-Benzoyl-glycin), Acetursäure (N-Acetyl-glycin), Phloretinsäure (3-(4-Hydroxyphenyl)-propionsäure), Phthalsäure, Methansulphonsäure oder der Orotsäure ist.

- 10 5. Verbindungen nach Ansprüchen 3 und 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie R-(+)-2-(3-(Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethyl-phenylisobuttersäureesterhydrogenfumarat, R-(+)-2-(3-(Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureesterhydrochloridhydrat sind.
- 15
6. Verbindungen nach Ansprüchen 3 und 4, dadurch gekennzeichnet, daß R für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 4-(1-Cyclopropyl-methanoyloxy)-phenyl, 4-(1-Cyclobutyl-methanoyloxy)-phenyl, 4-(1-Cyclohexyl-methanoyloxy)-phenyl oder 4-(2,2-Dimethyl-propanoyloxy)-phenyl steht und X⁻ Chlorid bedeutet.
- 20
7. Verbindungen nach Ansprüchen 1 bis 6 in Form eines Schüttgutes.
- 25
8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I

5



Formel I

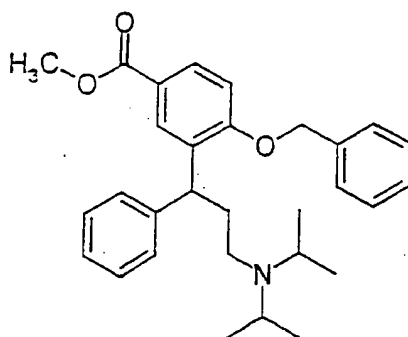
10

worin R für C₁-C₆-alkyl, C₃-C₁₀-cycloalkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl steht und X⁻ für den Säurerest einer physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure steht, dadurch gekennzeichnet, daß

15

a) eine Verbindung der Formel III

20



Formel III

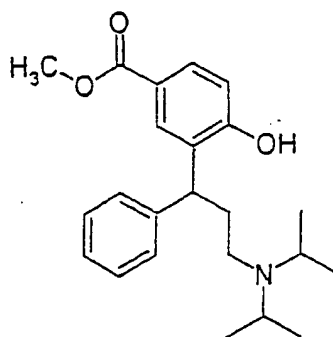
25

mit einem Hydrierungsmittel zur Bildung einer Verbindung der Formel V

30

5

10



Formel V

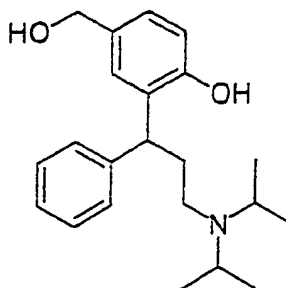
15

gespalten wird, worauf

20

- b) die so erhaltene Verbindung der Formel V mit einem Reduktionsmittel umgesetzt wird, um eine Verbindung der Formel VI

25



Formel VI

30

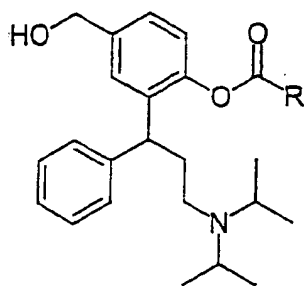
-50-

zu ergeben, die

- c) mit einem Acylierungsmittel umgesetzt wird, um eine Verbindung der Formel A

5

10



Formel A

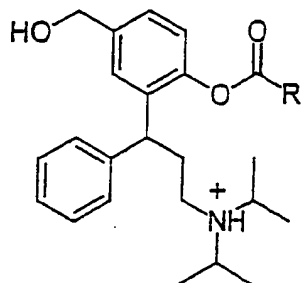
15

zu erhalten, worin R die oben genannte Bedeutung hat, die

20

- d) mit einer physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure unter Bildung einer Verbindung der Formel I

25



Formel I

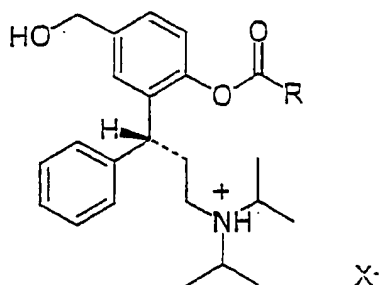
30

-51-

umgesetzt wird, worin R für C₁-C₆-alkyl, C₃-C₁₀-cycloalkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl steht und X⁻ für den Säurerest einer physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure steht.

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I die Säuren Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Essigsäure, Propionsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, DL-Äpfelsäure, L-(-)-Äpfelsäure, D-(+)-Äpfelsäure, DL-Weinsäure, L-(+)-Weinsäure, D-(-)-Weinsäure, Citronensäure, L-Asparaginsäure, L-(+)-Ascorbinsäure, D-(+)-Glucuronsäure, 2-Oxopropionsäure (Brenztraubensäure), Furan-2-carbonsäure (Brenzschleimsäure) Benzoessäure, 4-Hydroxybenzoessäure, Salicylsäure, Vanillinsäure, 4-Hydroxyzimtsäure, Gallussäure, Hippursäure (N-Benzoyl-glycin), Acetursäure (N-Acetyl-glycin), Phloretinsäure (3-(4-Hydroxyphenyl)-propionsäure), Phthalsäure, Methansulphonsäure oder Orotsäure verwendet werden.

10. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel 2



Formel 2

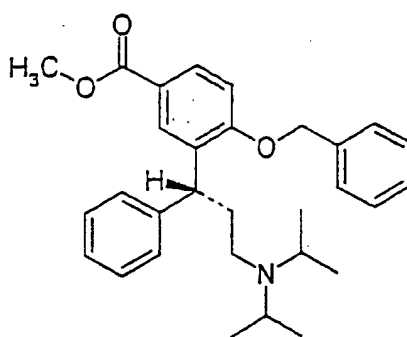
-52-

worin R für C₁-C₆-alkyl, C₃-C₁₀-cycloalkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl steht und X⁻ für den Säurerest einer physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure steht, dadurch gekennzeichnet, daß

5

a) eine Verbindung der Formel 3

10

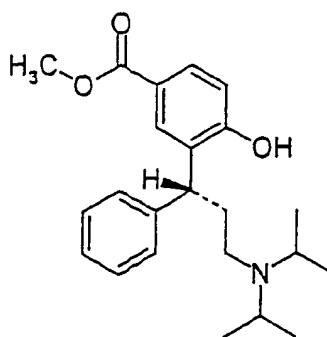


Formel 3

15

mit einem Hydrierungsmittel zur Bildung einer Verbindung der Formel 5

20



Formel 5

25

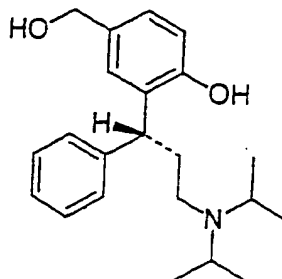
30

gespalten wird, worauf

-53-

- b) die so erhaltene Verbindung der Formel 5 mit einem Reduktionsmittel umgesetzt wird, um eine Verbindung der Formel 6

5



Formel 6

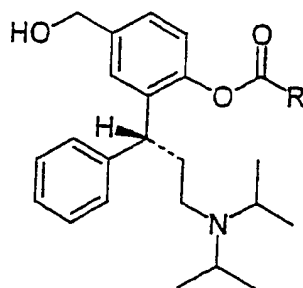
10

15

zu ergeben, die

- c) mit einem Acylierungsmittel umgesetzt wird, um eine Verbindung der Formel 1

20



Formel 1

25

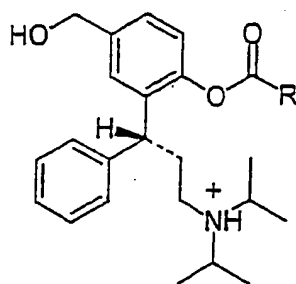
30

zu erhalten, worin R die oben genannte Bedeutung hat,

die

- d) mit einer physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure unter Bildung einer Verbindung der Formel 2

10



Formel 2

15

umgesetzt wird, worin R für C₁-C₆-alkyl, C₃-C₁₀-cycloalkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl steht und X⁻ für den Säurerest einer physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure steht.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel 2 die Säuren Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Essigsäure, Propionsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, DL-Äpfelsäure, L-(-)-Äpfelsäure, D-(+)-Äpfelsäure, DL-Weinsäure, L-(+)-Weinsäure, D-(-)-Weinsäure, Citronensäure, L-Asparaginsäure, L-(+)-Ascorbinsäure, D-(+)-Glucuronsäure, 2-Oxopropionsäure (Brenztraubensäure), Furan-2-carbonsäure (Brenz-

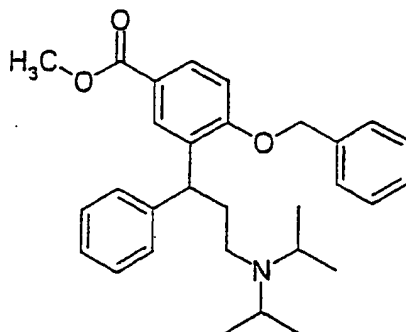
- schleimsäure) Benzoesäure, 4-Hydroxybenzoesäure, Salicylsäure, Vanillinsäure, 4-Hydroxymethylsäure, Gallussäure, Hippursäure (N-Benzoyl-glycin), Acetursäure (N-Acetyl-glycin), Phloretinsäure (3-(4-Hydroxyphenyl)-propionsäure), Phthalsäure, Methansulphonsäure oder Orotsäure verwendet werden.
12. Verfahren nach Ansprüchen 8 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß als Hydrierungsmittel vorzugsweise Raney-Nickel/H₂ in Methanol als Lösungsmittel verwendet wird.
13. Verfahren nach Ansprüchen 8 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß als Reduktionsmittel NaBH₄/EtOH, vorzugsweise LiAlH₄/THF verwendet werden.
14. Verfahren nach Ansprüchen 8 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß als Acylierungsmittel Isobutyrylchlorid und als Base Triethylamin verwendet werden.
15. Verfahren nach Ansprüchen 10 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel 6 mit einem Äquivalent Isobutyrylchlorid in Gegenwart von Triethylamin unter Verwendung eines der jeweiligen Lösungsmittel Ethylacetat, Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Acetonitril oder Toluol regio- und chemoselektiv zu R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester umgesetzt wird.
16. Verfahren nach Ansprüchen 10 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester und Fumarsäure oder Salzsäure unter Bildung des jeweiligen Salzes umge-

setzt werden.

17. Verfahren nach Ansprüchen 10 bis 13 zur Herstellung von
R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-4-hydroxy-
5 methylphenylisobuttersäureester Hydrochlorid Hydrat, da-
durch gekennzeichnet, daß die phenolische Veresterung von
R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxy-
methylphenol (6) ohne Zusatz einer externen Base durchge-
führt wird, indem Lösungen von (6) in Lösungen von Iso-
10 buttersäurechlorid, die mindestens 1 Moläquivalent Wasser
enthalten, zugetropft werden, um direkt ein entsprechen-
des stabiles, hydrathaltiges Hydrochlorid zu erhalten.

18. Verbindung der Formel III

15



Formel III

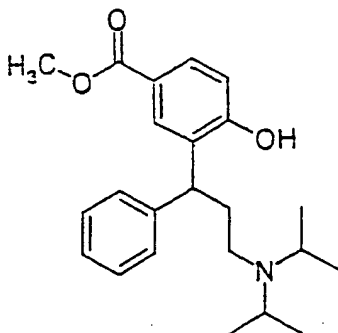
20

25

19. Verbindung der Formel V

-57-

5

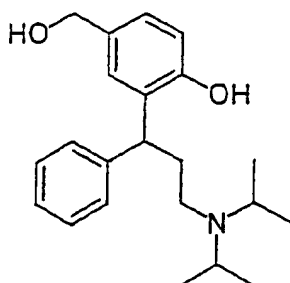


Formel V

10

20. Verbindung der Formel VI

15



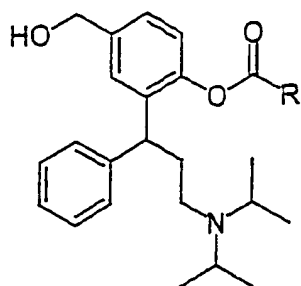
Formel VI

20

25 21. Verwendung einer Verbindung nach Ansprüchen 18 bis 20 als hochreines, kristallines, stabiles Zwischenprodukt bei der Herstellung von pharmazeutisch nützlichen Verbindungen.

30 22. Verwendung einer Verbindung nach Ansprüchen 18 bis 20 als Zwischenprodukt bei der Herstellung von phenolischen Monoestern der allgemeinen Formel A

5



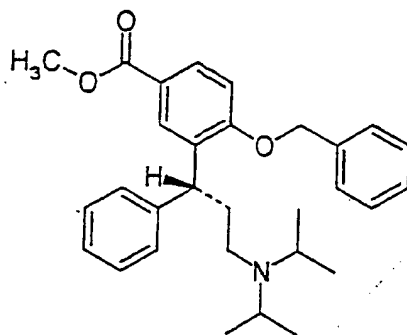
Formel A

10

in der R für C₁-C₆-alkyl, C₃-C₁₀-cycloalkyl, substituier-
tes oder unsubstituiertes Phenyl steht.

15 23. Verbindung der Formel 3

20

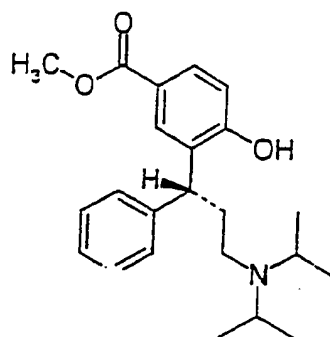


Formel 3

25

30 24. Verbindung der Formel 5

5

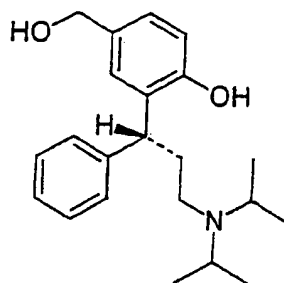


Formel 5

10

25. Verbindung der Formel 6

15

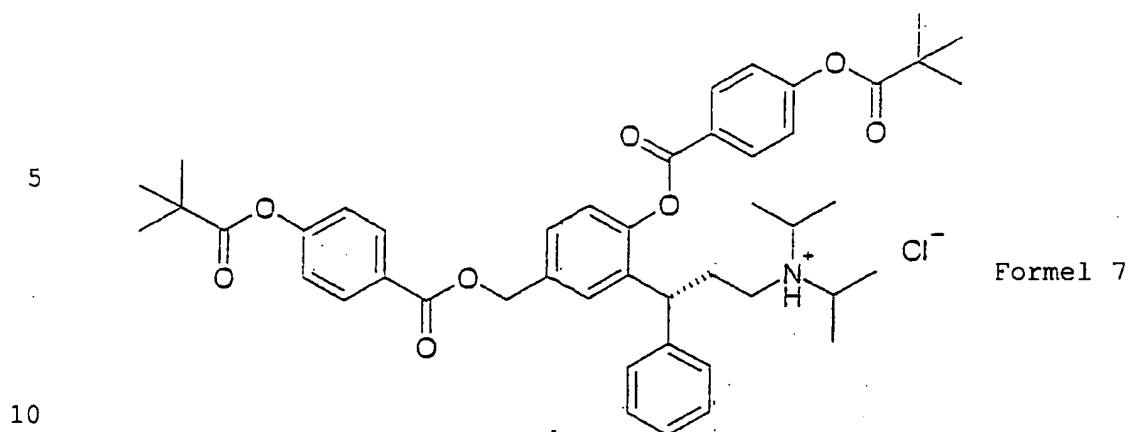


Formel 6

20

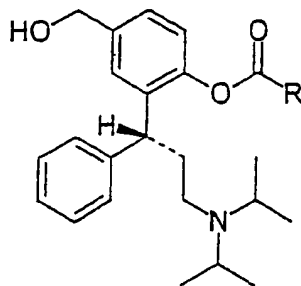
25

26. Verbindung der Formel 7



27. Verwendung einer Verbindung nach Ansprüchen 23 bis 26
15 als hochreines, kristallines, stabiles Zwischenprodukt
bei der Herstellung von pharmazeutisch nützlichen Ver-
bindungen.
28. Verwendung einer Verbindung nach Ansprüchen 23 bis 26 als
20 Zwischenprodukt bei der Herstellung von phenolischen Mo-
noestern der allgemeinen Formel 1

25



-61-

29. Verwendung einer Verbindung nach den Ansprüchen 23 bis 26
als Zwischenprodukt bei der Herstellung von Salzen pheno-
lischer Monoester der allgemeinen Formel 2, in der R die
gleiche Bedeutung hat, wie sie in Anspruch 3 angegeben
5 ist.

30. Verwendung einer Verbindung nach den Ansprüchen 23 bis 26
als Zwischenprodukt bei der Herstellung von R-(+)-2-(3-
Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenyl-
10 isobuttersäureester Hydrogenfumarat und R-(+)-2-(3-
Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenyl-
isobuttersäureester Hydrochlorid Hydrat.

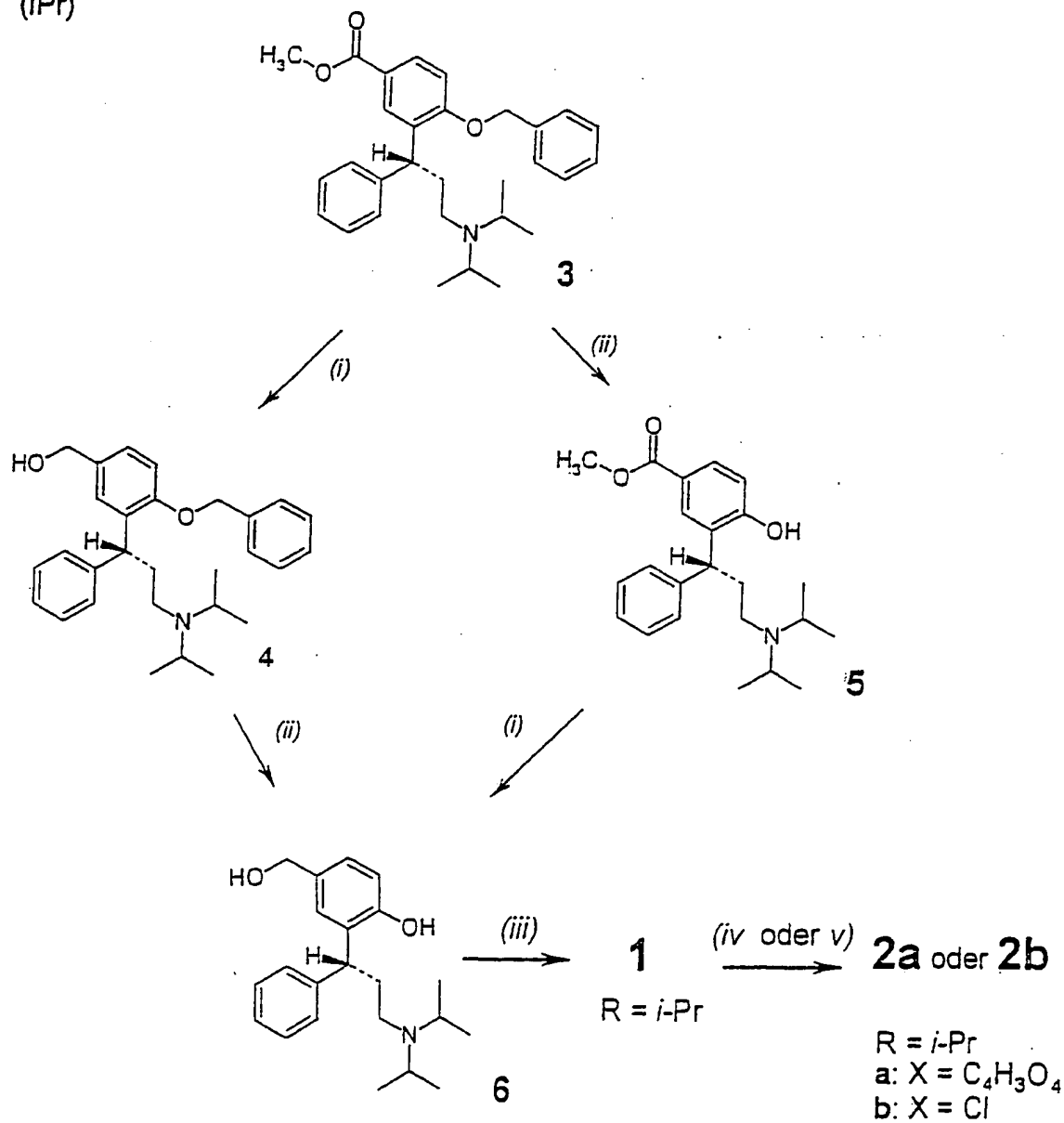
15

1/1

FIGUR 1

Reaktionsschema 1

(i), (ii), (iii), (iv), (v) stehen für: (i), LiAlH_4 , (ii), Raney nickel/ H_2 , (iii), $\text{Me}_2\text{CH-COCl}$, Et_3N , (iv), Fumarsäure, (v), Salzsäure; R steht für Isopropyl (iPr)



BERICHTIGTE FASSUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
25. Mai 2001 (25.05.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/35957 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/403,
C07D 209/88

CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/11309

(22) Internationales Anmeldedatum:
15. November 2000 (15.11.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 55 190.1 16. November 1999 (16.11.1999) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): SCHWARZ PHARMA AG [DE/DE]; Alfred-Nobel-
Strasse 10, 40789 Monheim (DE).

(48) Datum der Veröffentlichung dieser berichtigten
Fassung: 21. Juni 2001

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MEESE, Claus
[DE/DE]; Kreuzbergerstrasse 50, 40789 Monheim (DE).

(15) Informationen zur Berichtigung:
siehe PCT Gazette Nr. 25/2001 vom 21. Juni 2001, Section
II

(74) Anwalt: ALBRECHT, Thomas; Kraus & Weisert,
Thomas-Wimmer-Ring 15, 80539 München (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,

(54) Title: STABLE SALTS OF NOVEL DERIVATIVES OF 3,3-DIPHENYLPROPYLAMINES

(54) Bezeichnung: STABILE SALZE NEUARTIGER DERIVATE VON 3,3-DIPHENYLPROPYLAMINEN

(57) Abstract: The invention relates to highly pure, crystalline, stable compounds of 3,3-diphenylpropylamine derivatives, in the form of their salts, a method for their production and highly pure, stable, intermediate products. The method is particularly characterized by regio- and chemo-selectivity and high yields and provides salts of phenolic monoesters of 3,3-diphenylpropylamines, which are particularly suitable for application in technical pharmaceutical formulations. Preferred compounds are *R*-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenyl isobutyrate hydrogenfumarate and *R*-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenyl isobutyrate hydrochloride hydrate. The method further provides essential, stable, crystalline intermediate products for the production of the above salts. A preferred intermediate product is *R*-(-)-3-(3-diisopropylaminophenylpropyl)-4-hydroxybenzoic acid methyl ester.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft hochreine, kristalline, stabile Verbindungen neuartiger Derivate von 3,3-Diphenylpropylaminen in Form ihrer Salze, Verfahren zu deren Herstellung sowie hochreine, stabile Zwischenprodukte. Insbesondere zeichnet sich das Verfahren durch Regio- und Chemo Selektivität sowie hohe Ausbeute aus. Es werden Salze phenolischer Monoester von 3,3-Diphenylpropylaminen zur Verfügung gestellt, die sich besonders gut zum Einsatz in pharmazeutisch-technischen Formulierungen eignen. Bevorzugte Verbindungen sind *R*-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester Hydrogenfumarat und *R*-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester Hydrochlorid Hydrat. Weiterhin werden stabile, kristalline verfahrenswesentliche Zwischenprodukte zum Erhalt der vorgenannten Salze zur Verfügung gestellt. Ein bevorzugtes Zwischenprodukt ist *R*-(-)-3-(3-Diisopropylamino-phenyl-propyl)-4-hydroxy-benzo-säuremethylester.

WO 01/35957 A2

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
25. Mai 2001 (25.05.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/35957 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07C 215/54,
219/28

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/11309

(22) Internationales Anmeldedatum:
15. November 2000 (15.11.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 55 190.1 16. November 1999 (16.11.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): SCHWARZ PHARMA AG [DE/DE]; Alfred-Nobel-
Strasse 10, 40789 Monheim (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MEESE, Claus
[DE/DE]; Kreuzbergerstrasse 50, 40789 Monheim (DE).

(74) Anwalt: ALBRECHT, Thomas; Kraus & Weisert,
Thomas-Wimmer-Ring 15, 80539 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,

CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 27. Dezember 2001

(15) Informationen zur Berichtigung:
Frühere Berichtigung:
siehe PCT Gazette Nr. 25/2001 vom 21. Juni 2001, Section
II

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: STABLE SALTS OF NOVEL DERIVATIVES OF 3,3-DIPHENYLPROPYLAMINES

(54) Bezeichnung: STABILE SALZE NEUARTIGER DERIVATE VON 3,3-DIPHENYLPROPYLAMINEN

(57) Abstract: The invention relates to highly pure, crystalline, stable compounds of 3,3-diphenylpropylamine derivatives, in the form of their salts, a method for their production and highly pure, stable, intermediate products. The method is particularly characterized by regio- and chemo-selectivity and high yields and provides salts of phenolic monoesters of 3,3-diphenylpropylamines, which are particularly suitable for application in technical pharmaceutical formulations. Preferred compounds are *R*-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenyl isobutyrate hydrogenfumarate and *R*-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenyl isobutyrate hydrochloride hydrate. The method further provides essential, stable, crystalline intermediate products for the production of the above salts. A preferred intermediate product is *R*-(-)-3-(3-diisopropylaminophenylpropyl)-4-hydroxybenzoic acid methyl ester.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft hochreine, kristalline, stabile Verbindungen neuartiger Derivate von 3,3-Diphenylpropylaminen in Form ihrer Salze, Verfahren zu deren Herstellung sowie hochreine, stabile Zwischenprodukte. Insbesondere zeichnet sich das Verfahren durch Regio- und Chemo Selektivität sowie hohe Ausbeute aus. Es werden Salze phenolischer Monoester von 3,3-Diphenylpropylaminen zur Verfügung gestellt, die sich besonders gut zum Einsatz in pharmazeutisch-technischen Formulierungen eignen. Bevorzugte Verbindungen sind *R*-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester Hydrogenfumarat und *R*-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester Hydrochlorid Hydrat. Weiterhin werden stabile, kristalline verfahrenswesentliche Zwischenprodukte zum Erhalt der vorgenannten Salze zur Verfügung gestellt. Ein bevorzugtes Zwischenprodukt ist *R*-(-)-3-(3-Diisopropylamino-phenyl-propyl)-4-hydroxy-benzo-
säuremethylester.

WO 01/35957 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/11309

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C215/54 C07C219/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 43942 A (HARALDSSON MARTIN ; PHARMACIA & UPJOHN AB (SE); RINGBERG ERIK (SE);) 8 October 1998 (1998-10-08) page 76, line 7,8 page 36, line 32,33 ---	19,20, 24,25
X	WO 94 11337 A (KABI PHARMACIA AB ; JOHANSSON ROLF ARNE (SE); MOSES PINCHAS (SE); N) 26 May 1994 (1994-05-26) page 12, line 15,16,29,30 page 8, line 13-16 ---	18,20, 23,25
X	PALMER, L. ET AL.: "Determination of tolterodine and the 5-hydroxymethylmetabolite ..." J. PHARM. BIOMED. ANAL., vol. 16, 1997, pages 155-165, XP000995770 figure 1 -----	20

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 April 2001

Date of mailing of the international search report

11/05/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Goetz, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/11309

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9843942 A	08-10-1998	AU 6755298 A	22-10-1998
		BR 9808069 A	08-03-2000
		CN 1251569 T	26-04-2000
		EP 1019358 A	19-07-2000
		NO 994438 A	26-11-1999
		ZA 9802478 A	08-10-1998
WO 9411337 A	26-05-1994	AT 164828 T	15-04-1998
		AU 672458 B	03-10-1996
		AU 5438094 A	08-06-1994
		CA 2148827 A	26-05-1994
		DE 69317898 D	14-05-1998
		DE 69317898 T	15-10-1998
		DK 667852 T	11-01-1999
		EP 0667852 A	23-08-1995
		ES 2117155 T	01-08-1998
		FI 952179 A	05-05-1995
		HK 1006349 A	19-02-1999
		HU 72742 A	28-05-1996
		JP 8503208 T	09-04-1996
		NO 951775 A	05-05-1995
		US 5559269 A	24-09-1996
		US 5686464 A	11-11-1997

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

ernationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/11309

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07C215/54 C07C219/28

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98 43942 A (HARALDSSON MARTIN ; PHARMACIA & UPJOHN AB (SE); RINGBERG ERIK (SE);) 8. Oktober 1998 (1998-10-08) Seite 76, Zeile 7,8 Seite 36, Zeile 32,33 ---	19,20, 24,25
X	WO 94 11337 A (KABI PHARMACIA AB ; JOHANSSON ROLF ARNE (SE); MOSES PINCHAS (SE); N) 26. Mai 1994 (1994-05-26) Seite 12, Zeile 15,16,29,30 Seite 8, Zeile 13-16 ---	18,20, 23,25
X	PALMER, L. ET AL.: "Determination of tolterodine and the 5-hydroxymethylmetabolite ..." J. PHARM. BIOMED. ANAL., Bd. 16, 1997, Seiten 155-165, XP000995770 Abbildung 1 -----	20



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

24. April 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

11/05/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Goetz, G

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/11309

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9843942 A	08-10-1998	AU 6755298 A	22-10-1998
		BR 9808069 A	08-03-2000
		CN 1251569 T	26-04-2000
		EP 1019358 A	19-07-2000
		NO 994438 A	26-11-1999
		ZA 9802478 A	08-10-1998
WO 9411337 A	26-05-1994	AT 164828 T	15-04-1998
		AU 672458 B	03-10-1996
		AU 5438094 A	08-06-1994
		CA 2148827 A	26-05-1994
		DE 69317898 D	14-05-1998
		DE 69317898 T	15-10-1998
		DK 667852 T	11-01-1999
		EP 0667852 A	23-08-1995
		ES 2117155 T	01-08-1998
		FI 952179 A	05-05-1995
		HK 1006349 A	19-02-1999
		HU 72742 A	28-05-1996
		JP 8503208 T	09-04-1996
		NO 951775 A	05-05-1995
		US 5559269 A	24-09-1996
		US 5686464 A	11-11-1997

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

BERICHTIGTE FASSUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
25. Mai 2001 (25.05.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/35957 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/403,
C07D 209/88

CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/11309

(22) Internationales Anmeldedatum:
15. November 2000 (15.11.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 55 190.1 16. November 1999 (16.11.1999) DE

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): SCHWARZ PHARMA AG [DE/DE]; Alfred-Nobel-
Strasse 10, 40789 Monheim (DE).

(48) Datum der Veröffentlichung dieser berichtigten
Fassung: 21. Juni 2001

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MEESE, Claus
[DE/DE]; Kreuzbergerstrasse 50, 40789 Monheim (DE).

(15) Informationen zur Berichtigung:
siehe PCT Gazette Nr. 25/2001 vom 21. Juni 2001, Section
II

(74) Anwalt: ALBRECHT, Thomas; Kraus & Weisert,
Thomas-Wimmer-Ring 15, 80539 München (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,

(54) Title: STABLE SALTS OF NOVEL DERIVATIVES OF 3,3-DIPHENYLPROPYLAMINES

(54) Bezeichnung: STABILE SALZE NEUARTIGER DERIVATE VON 3,3-DIPHENYLPROPYLAMINEN

(57) Abstract: The invention relates to highly pure, crystalline, stable compounds of 3,3-diphenylpropylamine derivatives, in the form of their salts, a method for their production and highly pure, stable, intermediate products. The method is particularly characterized by regio- and chemo-selectivity and high yields and provides salts of phenolic monoesters of 3,3-diphenylpropylamines, which are particularly suitable for application in technical pharmaceutical formulations. Preferred compounds are *R*-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenyl isobutyrate hydrogenfumarate and *R*-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenyl isobutyrate hydrochloride hydrate. The method further provides essential, stable, crystalline intermediate products for the production of the above salts. A preferred intermediate product is *R*-(-)-3-(3-diisopropylaminophenylpropyl)-4-hydroxybenzoic acid methyl ester.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft hochreine, kristalline, stabile Verbindungen neuartiger Derivate von 3,3-Diphenylpropylaminen in Form ihrer Salze, Verfahren zu deren Herstellung sowie hochreine, stabile Zwischenprodukte. Insbesondere zeichnet sich das Verfahren durch Regio- und Chemo-selektivität sowie hohe Ausbeute aus. Es werden Salze phenolischer Monoester von 3,3-Diphenylpropylaminen zur Verfügung gestellt, die sich besonders gut zum Einsatz in pharmazeutisch-technischen Formulierungen eignen. Bevorzugte Verbindungen sind *R*-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester Hydrogenfumarat und *R*-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester Hydrochlorid Hydrat. Weiterhin werden stabile, kristalline verfahrenswesentliche Zwischenprodukte zum Erhalt der vorgenannten Salze zur Verfügung gestellt. Ein bevorzugtes Zwischenprodukt ist *R*-(-)-3-(3-Diisopropylamino-phenyl-propyl)-4-hydroxy-benzo-säuremethylester.

WO 01/35957 A2